UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 N° 119

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU CANCER

(LE TEST DE BEARD)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1951

par

Jean BLANC

MEMBRES DU JURY

MM. DUCUING, Président
BRUSTIER, MARQUÉS, POULHES } Assesseurs
BAZEX, Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE A. GOMÈS
96, Boulevard Jean-Brunhes
—
1951

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549605_0030

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 N° 119

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU CANCER

(LE TEST DE BEARD)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1951

par

Jean BLANC

MEMBRES DU JURY : MM. DUCUING, Président ; BRUSTIER, MARQUÈS, POULHES (Assesseurs) ; BAZEX, Suppléant

TOULOUSE

IMPRIMERIE A. GOMÈS

96, Boulevard Jean-Brunhes

—

1951

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	LEFEBVRE
Assesseur	BRUSTIER
Doyens honoraires	GORSE, CALVET

Professeurs honoraires :

MM. RISPAL, LAFFORGUE, MÉRIEL, CLERMONT, SERR, RIBAUT, VALLOIS.

Professeurs.

	MM.		MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER	Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique médicale	TAPIE, N...	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique obstétricale	GUILHEM	Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Physiologie	SOULA	Matière médicale	VINCENT
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING	Hydrologie thérapeut. et climatologie	MÉRIEL (P.)
Physique biologique et médicale	BUGNARD	Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA	Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Chimie et toxicologie	BRUSTIER	Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL	Chimie biologique	VALDIGUIÉ
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE	Médecine légale et du Travail	PLANQUES
Anatomie	LAZORTHES	Histologie et embryologie	BROUSSY
Histoire naturelle	DELAS	Médecine sociale	BONHOURE
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).	Pathologie chirurgicale	GRIMOUD.
Pharmacie chimique	CAUJOLLE	Thérapeutique	GADRAT.
Pathologie interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL	Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Chimie pharmaceutique	BLANC (Ch. d. f.).	Professeur à titre personnel	BAISSET.

Professeurs sans chaire.

Anatomie. . . . . M. COULOUMA

Maîtres de Conférences Agrégés.

	MM.		MM.
Anatomie	POULHES,	Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Histologie	BIMES,	Chimie Biologique	POLONOVSKI.
Sciences Naturelles	BOUISSET.	Physique Médicale	AUVERGNAT.
Pharmacie	COUTURIER	Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU

Agrégés.

	MM.		MM.
Médecine	DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.), BAUDOT.	Chirurgie	RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie	DEODATI	Obstétrique	PONTONNIER,
Physique Médicale	MARQUÈS	Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
		Urologie	LHEZ.

Cours complémentaires.

	MM.		MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM	Hydrologie et Géologie	ASTRE.
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.	Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Chimie minérale	BLANC	Pharmacodynamie (Médecine)	BAISSET.
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ (P.)	Pharmacodynamie (Pharmacie)	CAUJOLLE.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT	Bactériologie et Hygiène	LAPORTE
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX	Urologie	LHEZ
Législation pharmaceutique	BOUISSET	Ophtalmologie	DEODATI.
Tuberculose	MOREL.	Neuro-chirurgie	LAZORTHES
Chirurgie Pulmonaire	DAMBRIN (P.).	Mycologie	MORQUER.
Parasitologie	BAUDOT.	Physiologie	LAPORTE (Y.).
Chimie analytique	BLANC	Psychiatrie	GAYRAL.
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU	Histologie	PLANEL.

Secrétaire de la Faculté. . . . . ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

RIJKSUNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

Je suis heureux de pouvoir leur témoigner ici ma reconnaissance et les assurer de ma grande affection.

A MA FIANCÉE

Qui m'a précieusement secondé dans mon travail.
En témoignage de notre amour.

A MON FRÈRE

A MA BELLE-SŒUR

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUCUING

Professeur de Clinique Chirurgicale et du Cancer,
Directeur Honoraire du Centre Régional Anti-Cancéreux,
Chirurgien Chef Honoraire des Hôpitaux.

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse admiration.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUSTIER

Professeur de Chimie et Toxicologie,
Officier de la Légion d'Honneur.

Avec l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour la bienveillante sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARQUÈS

Professeur Agrégé de Physique Médicale,
Directeur du Centre Régional Anti-Cancéreux,
Electro-Radiologue en Chef Honoraire des Hôpitaux.

Qui nous a ouvert les portes de son service et nous a permis de réaliser ce travail.
Avec notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR POULHÈS

Professeur Agrégé d'Anatomie.

Que nous remercions pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger à notre jury de thèse et en souvenir d'une sincère camaraderie.

MONSIEUR LE DOCTEUR BAZEX

Chargé de Cours à la Faculté.

Avec l'expression de nos remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BUGNARD

Professeur de Physique Médicale,
Directeur de l'Institut National d'Hygiène.

Avec nos hommages respectueux et nos remerciements pour l'intérêt qu'il a bien voulu apporter à notre travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR COLOMBIES

Chef de Travaux Pratiques de Physiologie à la Faculté,
Chef de Laboratoire au Centre Régional Anti-Cancéreux,
Officier de la Légion d'Honneur.

Qui fut l'initiateur et le guide de notre travail.
Hommage de notre reconnaissance et de notre attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FICAT

Assistant de Chirurgie des Hôpitaux.

Avec nos remerciements pour l'aide amicale qu'il nous a apportée.

A MES MAITRES DES HOPITAUX ET DE LA FACULTÉ DE TOULOUSE

AVANT-PROPOS

Ce travail a été accompli au laboratoire de chimie biologique du Centre Anti-Cancéreux de Toulouse.

A cette occasion, nous tenons à remercier M. le Professeur MARQUÈS, Professeur agrégé à la Faculté, Directeur du Centre Régional Anti-Cancéreux, qui, en mettant à notre disposition les ressources de son service, nous a permis de mener a bien nos recherches.

Notre gratitude va également à M. le Docteur Colombies, chef de travaux de physiologie à la Faculté, chef de laboratoire du Centre Anti-Cancéreux, Officier de la Légion d'honneur, avec lequel nous avons eu un contact permanent. L'intérêt qu'il nous a toujours témoigné, sa grande expérience, dont il nous a largement fait profiter, son secours dans les heures difficiles resteront toujours présents à notre mémoire.

Qu'il veuille bien trouver ici nos remerciements pour l'affection paternelle qu'il nous à toujours portée.

Nous adressons, enfin, nos remerciements à M^lle^ BOIXADOS, laborantine de chimie biologique au Centre Anti-Cancéreux, pour le concours dévoué qu'elle nous à apporté dans la réalisation de notre travail.

PLAN

I. ETAT ACTUEL DE LA QUESTION :

1° Les substances stéroliques et le cancer.

2° Le comportement de la rate dans le cancer.

3° Les relations entre l'hypophyse et le cancer.

II. RECHERCHES PERSONNELLES :

1° Méthode d'obtention de l'extrait urinaire.

2° Technique d'expérimentation sur les animaux.

3° Démonstration de la méthode de calcul des résultats.

4° Résultats :

A. Chez les cancéreux en général.

B. En fonction de la localisation de la tumeur.

C. En fonction de la nature histologique de la tumeur.

D. Chez les sujets sains et malades non cancéreux.

III. DISCUSSION DES RÉSULTATS.

IV. CONCLUSIONS.

V. BIBLIOGRAPHIE.

ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

La question du diagnostic précoce du cancer a toujours préoccupé les cancérologues.

Il est en effet admis, par tous, à l'heure actuelle, que seule une détermination très précoce permet un traitement efficace et une survie de longue durée.

Les recherches dans ce sens ont été très nombreuses. Les diverses réactions proposées (ROFFO, BOTELHO, FUCHS, BLAKE, etc...) ont été souvent décevantes. Elles se sont montrées, à l'épreuve, si contradictoires entre les mains de divers expérimentateurs que, jusqu'à présent, aucune ne peut apporter la certitude au clinicien.

Malgré ces résultats négatifs, les progrès de la biochimie ont permis de voir sous un jour nouveau le problème du cancer. Des connaissances plus précises, sur certaines substances chimiques bien définies, ont apporté des données nouvelles sur la question du terrain cancéreux. Nous avons réuni, dans les quelques pages qui suivent, les notions actuellement admises, sur les divers facteurs invoqués par BEARD, dans l'élaboration de son test, et principalement, le rôle des substances stéroliques dans la pathogénie du cancer.

I. - LES SUBSTANCES STÉROLIQUES ET LE CANCER

La recherche expérimentale en cancérologie a montré que certains hydrocarbures, certains corps, ou certaines actions, peuvent être considérés comme puissamment cancérigènes. Parmi ces éléments, on peut citer : l'exposition prolongée au soleil (ROFFO), l'irradiation ultra-violette excessive (BEARD, ROFFO), les stérols irradiés (ROWNTREE, MAYNEORD, BURROWS, ROFFO), les acides biliaires (COOK et KENNAWAY, SANNIE), le cholestérol (ROFFO, etc...).

Pizzolato et Beard obtiennent des tumeurs, en injectant à des rats différents produits : cholestérol irradié, acide déhydrodésoxicolique irradié, ergostérol irradié.

Fieser et Newmann, puis Cook et Haslewood démontrent, de leur côté, qu'un des plus puissants agents cancérigènes, le méthylcholantrène, a pu être synthétisé à partir des acides biliaires.

On peut donc admettre que le processus malin peut être amorcé par un excès de stérol.

Plaut et Kohn-Speyer expérimentent avec du smegma de cheval mort, car le cancer du pénis est assez fréquent chez cet animal, La composition de ce smegma est la suivante : acides gras = 32,2 %; phosphatides = 3,9 %; cholestérol total = 6 % et estérifié = 2 %. Ils injectent ce smegma à des souris, et, à des animaux de contrôle, du cérumen. Aucun de ces derniers ne présente de tumeur, alors que les souris injectées avec le smegma présentent des tumeurs dans la proportion de 15 %.

Quelques années plus tard, Schabad, à l'Institut de Léningrad, publie d'intéressants travaux. Se basant sur les publications antérieures de Cook et Kennaway, de Morton, Clapp et Branch et de Sasaki et Yoshida, concernant des substances chimiques cancérigènes pures, il étudie l'action du benzanthracène sur l'organisme, et produit des tumeurs multiples chez la souris, dans des régions éloignées du lieu d'injection. Il se pose alors la question de savoir si les substances cancérigènes circulent dans l'organisme et si l'on peut montrer leur présence en dehors de la tumeur. (L'étude de leur structure montre qu'un groupe important de substances cancérigènes chimiques appartient au groupe des hydrocarbures, proche du groupe des stérols.)

Schabad pense, après ce premier groupe d'expériences, à la possibilité d'une production endogène de substances cancérigèns(en accord avec Cook et Laccassagne).

En 1936, le même auteur, au cours de l'autopsie d'une malade morte des suites d'un cancer de l'estomac, avec de nombreuses métastases lymphatiques, vertébrales, sternales,

prélève le foie, qui ne présentait pas de métastases. Le broyat de l'organe fut placé dans du benzène et, par évaporation, il obtint une masse pâteuse, qui fut injectée sous la peau de plusieurs souris. Au bout de 8 à 10 mois, trois animaux présentaient des tumeurs à type histologique sarcome. Par la suite, six animaux furent atteints de tumeurs multiples et, chez cinq d'entre eux, ces tumeurs étaient malignes.

Schabad émet alors l'hypothèse que son extrait de foie, non saponifiable, contient des substances blastogènes déterminées, solubles dans le benzène, et capables de circuler dans l'organisme. Ces substances seraient excitatrices chimiques des tumeurs.

Ces premiers résultats furent confirmés par les travaux de Steiner, Hieger, Menke, Aptekman, King et Lewis.

Par ailleurs, des travaux récents (1949) de Truhaut, Sannié et Guérin ont montré la présence, dans l'extrait benzénique de foie, préparé suivant la méthode de Schabad, d'une importante fraction stérolique.

De leur côté, Selle, Brindley et Spies montrent qu'un tissu hépatique, histologiquement normal, prélevé sur un animal portant une tumeur développée par l'action du méthylcholantrène, peut déterminer, lorsqu'il est greffé sur d'autres animaux, de nouvelles tumeurs.

De même, Wachtel produit des tumeurs, chez les animaux, avec des extraits de cancer de l'estomac, du sein, ou de fibrosarcome. Il pense qu'une substance cancérigène lipidique, probablement d'origine hormonale, peut être extraite d'autres organes.

Les premiers essais, pour isoler certains composés stéroliques de l'urine, furent faits par Rhoads, Dobriner, Libermann, Fieser, puis en collaboration avec Hill, Hamburger, Abels et Reifenstein.

Ces auteurs ont extrait les stéroïdes cétoniques des urines de sujets normaux, et des urines de sujets atteints de leucémie lymphoïde et myéloïde, de cancer du larynx, de la prostate, et du sein. Les stéroïdes ont été fractionnés par absorption chromatographique et les produits, purifiés et cristallisés, ont été caractérisés par leur point de fusion, en particulier, lorsqu'on

n'a pu les nommer. Ces produits sont au nombre de 29, dont 8 sont éventuellement présents dans les urines normales et 21 dans les urines pathologiques.

Ils sont divisés en trois groupes, suivant l'ordre d'ébullition :

Le premier groupe comprend tous ceux qui ont été élaborés avant l'androstérone, notamment le △ 35 — androstadiénone — 17, le △ 3 — androsténone — 17, l'alloprégnandione — 3, le prégnanol — 3 α — one — 20.

Dans le deuxième groupe, se trouvent l'androstérone et l'œtiocholanolone.

Le troisième groupe sera celui des produits non dénommés, qui sont surtout des composés très oxygénés, considérés comme des métabolites des hormones cortico-surrénales.

Chez les sujets normaux, on rencontre surtout des composés du groupe II, dont les deux composants sont à peu près à quantités égales. Les composants du groupe I et III sont très inférieurs en quantité et sensiblement égaux en proportion.

Dans le cancer, le groupe II est très diminué alors que le groupe I est de beaucoup le plus important. Le groupe III est également plus important que chez les sujets normaux.

Ainsi, dans les cas de tumeurs, les fonctions des gonades, ou celles des surrénales, sont perturbées, toutes deux à la fois, où le métabolisme de leur sécrétion modifié.

Plus récemment, Dobriner et ses collaborateurs montrent dans l'urine de malades cancéreux la présence de deux stéroïdes d'origine corticale : le △ — 9 — 11 étio-cholénol — 3 α — one — 17, et le 11 — β — hydroxy-étiocholanolone (ce dernier chez des sujets atteints de cancer de l'estomac). Ces composés seraient rarement présents dans les urines de sujets non cancéreux.

Pour les auteurs, l'apparition de ces métabolites serait significative, mais non constante, chez les cancéreux.

D'autres auteurs, notamment Mason et Kelper, Hirschmann et Hirschmann, prétendent que l'élimination excessive de déhydroïsoandrostérone est caractéristique des tumeurs cortico-surrénaliennes.

A la suite de ces nombreux travaux, Howard H. Beard, S. Libert et B. Halperin pensèrent que l'urine de cancéreux

renfermait une substance (stérol ou stérol-protеïne) qui pourrait être, soit la cause, soit le résultat du cancer.

Ils essaient, à partir d'un extrait éthéro-alcoolique d'urines de cancéreux, de produire des tumeurs chez des animaux injectés. En étudiant leur comportement, un à trois jours après l'injection, ils constatent, d'une façon systématique, une hypertrophie de la rate et des organes génitaux.

Ils en déduisent que l'augmentation de volume de ces organes constitue un test de malignité spécifique pour chaque cas de cancer humain.

Leurs premières expériences montrèrent que, sur 40 extraits d'urines de cancéreux, 39 donnaient un résultat positif alors que, sur 26 extraits d'urines de sujets non cancéreux, tous les résultats étaient négatifs. De plus, expérimentant sur 32 urines, émises par des malades dont le diagnostic était inconnu lors des essais, ils constatèrent que 6 donnaient des réactions positives; elles se montrèrent, par la suite, avoir été émises par des cancéreux (seins, rectum, estomac, prostate, colon et un mélanome malin). Les 26 autres appartenaient à des sujets normaux et les épreuves furent négatives.

Dans une étude ultérieure, les auteurs n'obtiennent pas de résultats positifs en injectant des extraits d'urines d'un cancéreux, à des animaux hypophysectomisés.

II. - LE COMPORTEMENT DE LA RATE DANS LE CANCER

Une question se pose maintenant :

Comment expliquer l'hypertrophie de la rate et des organes génitaux, chez des animaux ayant reçu des injections d'extraits éthéro-alcooliques d'urines de cancéreux, alors que cette hypertrophie n'existe pas s'il s'agit d'urines de sujets normaux, ou atteints d'affections non cancéreuses ?

Nous allons d'abord étudier le comportement de la rate dans le cancer.

De nombreux auteurs signalaient déjà, au début du siècle, l'hypertrophie de la rate chez les porteurs de tumeurs malignes

(Medigreceanu, 1910; Braunstein, 1912; Hansemann, Mopurgo et Donati, 1912; Brangati et Fichera, Oser et Pribam, Tinozzi).

Parmi ceux-ci, les auteurs italiens émettaient l'hypothèse d'une résistance de l'organe au développement de la tumeur. Fichera et Tinozzi, expérimentant sur des animaux splénectomisés, notaient une résistance moindre, vis-à-vis d'une greffe cancéreuse.

Pour Van der Hutten, puis Bayer (1921) la rate semble inhiber la croissance cancéreuse.

Puis viennent les premiers travaux de Roffo en 1929. L'auteur étudie une réaction biologique de la rate, provoquée par le sang de porteur de tumeur.

En injectant du sang total à des animaux, il s'aperçoit que :

1° Lorsque le sang provient d'un sujet porteur de sarcome, le poids de la rate est élevé;

2° Lorsque le sang provient d'un sujet porteur de carcinome, le poids de l'organe subit une élévation encore plus marquée;

3° Le sang provenant de sujets sains ne provoque aucune modification splénique.

Il pense, à ce moment, à l'action d'une « cause interne » d'origine néoplasique qui se trouve dans le sang des cancéreux.

Toutefois, quelques années plus tard, Roffo, revenant sur cette question, voit dans l'hypertrophie de la rate, chez les animaux injectés, une réaction banale qui n'a rien à voir avec l'existence d'un virus, ou d'une substance chimique spécifique.

Pour Reeke, la rate et le système réticulo-endothélial exerceraient une influence freinatrice sur le développement des tumeurs. Il constate très peu de métastases spléniques chez les cancéreux.

Bruda, en 1931, admet l'existence d'une sécrétion interne de substances actives par la rate. La défense, contre les tumeurs hétérologues chez le rat, est transmise à l'animal splénectomisé par l'animal normal. De plus, il a constaté que si l'on injecte un extrait de rate à des animaux greffés avec des épithéliomas ou des sarcomes, il y a inhibition de la croissance des tumeurs et prolongation de survie des animaux.

Loeper et Lemaire, en 1931, montrent que l'inoculation du

sang et des urines de deux malades, atteints de maladie de Hodgkin, cliniquement et biopsiquement vérifiée, détermine une augmentation de volume du foie et surtout de la rate.

Vers la même époque, KOBLIHA signale une augmentation du volume et du poids de la rate chez des poules porteuses de sarcomes de ROUS.

Différents travaux, dont ceux de BROWN et PEARCE, OKAMOTO, WINTER et WATERMAN, EDINGER, vinrent confirmer l'hypertrophie splénique dans le cancer.

Par contre, certains auteurs n'admettent pas cette modification splénique au cours du processus tumoral.

DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA et ZEPHIROFF, après expérimentation, admettent qu'on ne peut obtenir, par un traitement à base d'extrait de rate, aucun effet curatif, aucune prolongation de la durée de survie, aucune régression de la tumeur.

Ils citent, à l'appui de leur conclusion, les travaux de ZEITLIN, SANCHEZ-LUCAS, KAMIKAWA, YUTAKA, MASAYUKI, KAMAWURA et WAGNER.

Plus près de nous, ROFFO et YANOVSKI signalent que, chez 23 % d'animaux porteurs de tumeurs malignes, le système réticulo-endothélial de la rate est hypertrophié et que cette hypertrophie est surtout marquée au début de l'évolution tumorale. Ils attribuent ce phénomène à la résorption de substances cancérigènes.

Des travaux, plus récents encore, viennent confirmer les conclusions de ROFFO et YANOVSKI.

TWORT et LASNITZKI signalent l'hypertrophie splénique chez des animaux porteurs de tumeurs.

SURE, THEIS, HARRELSOIN et FARBER obtiennent les mêmes résultats sur le sarcome de WALKER des animaux.

TWORT, KINOSITA et TWORT signalent l'augmentation de volume de la rate chez les animaux, injectés ou badigeonnés avec des substances cancérigènes.

SAUERBRUCH et KNAKE, élargissant le problème, étudient l'urine d'animaux et d'hommes splénectomisés, et y découvrent une teneur anormalement élevée d'hormone préhypophysaire. Ils se demandent si la rate fabrique une hormone capable d'inhiber le fonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse,

ou si la rate fixe le prolan produit en excès, qui circule dans le sang; cette fixation pouvant expliquer son hypertrophie. Ils admettent une relation entre la rate et l'hypophyse, laissant déjà entrevoir le rôle de celle-ci dans la genèse tumorale, comme nous le verrons plus loin.

Pour les auteurs américains, H. Beard,, Libert et Halperin, cette hypertrophie de la rate, qui s'est retrouvée constamment au cours de leurs expériences, serait due au travail de cet élément, luttant contre l'intoxication de l'organisme, en agissant sur les substances, qui produisent les réactions caractéristiques du test qu'ils ont proposés, ou qui, peut-être même, sont responsables de l'apparition du cancer, c'est-à-dire, certaines hormones.

Nous avons également constaté, au cours de notre expérimentation, ces modifications spléniques, sans pouvoir encore, à l'heure actuelle donner une raison valable à ces faits.

III. - LES RELATIONS ENTRE L'HYPOPHYSE ET LE CANCER

Si nous nous tournons maintenant vers la deuxième partie de notre question : pourquoi y a-t-il augmentation de volume et de poids des organes génitaux d'animaux, injectés avec des extraits d'urines de cancéreux, alors que pareille modification ne se trouve pas chez des animaux ayant reçu des extraits d'urines de sujets non cancéreux, nous nous trouvons devant un nombre impressionnant de travaux ayant à leur base le rôle de l'hypophyse et de certaines de ses hormones dans l'évolution des tumeurs.

Roffo et Thomas rapportent, dans leur «Chimie du cancer», que les auteurs américains, dont Robertson, signalaient, dès 1916, qu'un extrait éthéro-alcoolique de lobe antérieur de l'hypophyse accélérait fortement la division des infusoires.

Pour Blair Bell et l'Ecole de Liverpool, tous les néoplasmes dériveraient d'une différenciation rétrograde des cellules somatiques, retournant, sous l'influence d'un facteur inconnu, au type ancestral cellulaire de l'épithélium du chorion; celui-ci est normalement malin.

Roffo admet d'ailleurs une grande analogie entre l'épithélium chorional et les cellules cancéreuses.

Nous retrouvons encore, dans le livre de Roffo et Thomas, toute une série de travaux. Parmi ceux-ci, citons ceux de :

Bavern qui voit un rapport entre la tumorigénèse et l'hyperfonctionnement hypophysaire.

Kratchenikoff pense à une diminution d'activité des glandes génitales.

Little, Sartory et Scheffer insistent sur le disfonctionnement endocrinien et surtout hypophysaire.

Fritsch, en 1922, admet déjà l'idée d'endhormones circulantes. Pour lui, des troubles hormoniques existeraient, qui favorisent la production du cancer.

Paulsen, en 1924, croit que l'homme vit sous la dépendance des hormones; le cancer ne se développerait que chez des sujets dont l'élaboration hormonale est anormale.

Baronaki, la même année, cite quatre étapes qui, d'après lui, conditionneraient les néoplasmes : perturbations endocrines d'ordre anatomique (dégénérescence cellulaire, sclérose intense, altérations artérielles intra-glandulaires) et fonctionnel (troubles sécrétoires, insuffisance et viciation des sécrétions). Puis succèdent des perturbations humorales, des viciations des ferments organiques et hémopoïétiques, en particulier des hormones, et enfin des perturbations globulaires.

Engel, de son côté, admet également une relation entre la prédisposition au cancer, la résistance du terrain et le système endocrinien.

Sugiura et Benedict, en 1934, signalent que les extraits aqueux ou totaux de la partie antérieure de l'hypophyse, semblent avoir une action accélératrice sur le développement du mélanome de la souris et sur la tumeur du rat de Sugiura.

C'est en 1932, après ses travaux sur le diagnostic de la grossesse, que Zondeck remarqua que l'urine de porteurs de tumeurs génitales présentait, sur l'ovaire des animaux d'expérience, la même réaction que l'urine de femme enceinte. Poursuivant ces travaux avec Ascheim, il s'aperçut que l'urine de femmes atteintes de tumeurs génitales présentait une réaction positive dans 81,8 % des cas.

La réaction était négative dans le cas de tumeurs bénignes.

De même, chez l'homme, la réaction était positive chez les sujets porteurs de tératomes testiculaires.

Les auteurs admettaient, à ce moment déjà, que la tumeur est la cause de l'hyperproduction d'hormone hypophysaire gonadotrope.

Heidrich signale, vers la même époque, avoir trouvé, par la même méthode, 50.000 U. souris, par litre, de principe gonadostimulant, dans l'urine d'un sujet porteur de chorio-épithélioma testiculaire.

C'est à la suite de ces travaux que de nombreux auteurs, principalement à partir de 1935, s'intéressent aux tératomes testiculaires (renfermant des éléments chorio-épithéliomateux) et à l'excrétion, par l'urine de ces malades, de gonadotrophine.

Rappelons tout d'abord que Waldeyer, le premier, observa une tumeur polypoïde comparable à une môle hydatiforme, s'étendant, à partir d'un tératome testiculaire, dans les veines du pelvis.

Melicow pense que la tératogenèse est une forme de développement pathologique, pendant la période embryonnaire. Il pense que l'œuf fertilisé peut se diviser, à la première segmentation, pour produire des jumeaux ou un jumeau associé à un tératome. Dans le blastomère siègent les cellules trophoblastiques spécialisées dans l'épithélium chorionique pour nourrir l'embryon. Ces premiers blastomères sont tout puissants, et chaque cellule peut former un nouvel individu. Si ces cellules deviennent incluses dans le tissu testiculaire, ou dans quelque autre organe (comme restes cellulaires), elles ont la possibilité de se multiplier et de former une tumeur, qui a une structure analogue à celle de l'embryon, et renferme du tissu chorionique.

Bell affirme que le chorio-épithélioma est un développement annexe du tératome. Pour lui, ainsi que pour Gray, Mac Donald et Thomson, le chorio-épithélioma pur est rare, alors qu'on voit des éléments chorio-épithéliomateux dans le tératome testituclaire. Les tumeurs de ce type sont hémorragiques, composées de deux éléments cellulaires, les cellules syncitiales et les cellules de Langhans, et tendent à doubler l'architecture

de la villosité placentaire. Chaque tumeur renferme davantage d'éléments cyto-trophoblastiques que d'éléments syncitio-trophoblastiques.

Friedmann et Moore pensent que les cellules de Langhans et les cellules géantes étrangères sont présentes dans le stroma de nombreux séminomes. Ces auteurs croient aussi que la reconnaissance de la nature trophoblastique de nombreux carcinomes, appelés embryonnaires et des térato-carcinomes, rend compréhensible les changements secondaires endocriniens.

Gilbert a montré que, dans ce cas, l'hypophyse présente des changements histologiques décrits comme typiques de la grossesse (adénomatose, acidophilie et basophilie) ; les changements étant directement proportionnels à l'augmentation de la stimulation hormonale.

Belt, puis Fergusson admettent que ce type de tumeurs peut être déterminé par une estimation quantitative de l'hormone gonadotrope dans les urines; le test d'Ascheim-Zondeck donne des résultats positifs dans les cas de séminomes et de tératomes.

Une première confirmation est apportée par Hinmann et Powell, puis par Twombley, Temple et Dean, qui déterminent si une tumeur produit une gonadotrophine, et en déduisent un signe de mauvais pronostic.

De son côté Montpellier diagnostique les séminomes par le test d'Ascheim-Zondeck.

Faisant une revue générale sur les tumeurs malignes du testicule, portant sur 300 cas ou le test d'Ascheim-Zondeck fut appliqué, Francis signale, pour les séminomes, environ 1.000 U. souris par litre d'urine, le taux oscillant de 1.000 à 3.000.000 U. souris pour les adéno-carcinomes, les chorio-épithéliomas et les tératomes.

Un pas important fut fait lorsque Nathanson, et surtout Brewer et Twombley décrivirent deux types d'hormones dans l'urine de malades atteints de tumeurs testiculaires.

Un premier type est la gonadotrophine chorionique qui est identique à celle trouvée dans l'urine de femme enceinte; elle produit la lutéinisation des follicules ovariens. Cette hormone

est presque exclusivement produite par les cellules de Langhans, comme cela a été démontré par GAY et GAY.

Le deuxième type d'hormone est le type de castration, qui est élaboré par l'hypophyse et qui est trouvé chez les castrats, mâles ou femelles, chez les femmes après la ménopause, et chez les hommes âgés. Cette hormone produit seulement la croissance folliculaire, et sa présence signifie soit la réduction, soit la cessation du fonctionnement testiculaire. Elle ne peut, en aucun cas, démontrer la présence ou l'absence d'un tissu chorionique en activité biologique.

Ces auteurs prétendent qu'il y a proportionnalité entre le degré de la tumeur et le taux d'hormones excrétées; les tumeurs malignes s'accompagnant d'un taux d'hormones plus élevé que les tumeurs moins malignes. Ils pensent que l'*apparition d'hormone gonadotrope chorionique est un mauvais signe pronostique, et que, quelque fois, c'est le seul signe de malignité.*

HAMBURGER, de son côté, recherché la nature de la gonadotrophine excrétée dans l'urine, au cours de 3 cas de tumeurs malignes du testicule (épithélioma mixte avec cellules syncitiales), et d'un cas de chorio-épithélioma apparemment extra-génital.

En comparaison, l'auteur a construit, sur les poids de l'ovaire et de l'utérus de rates infantiles, les courbes d'action de doses croissantes de gonadotrophine chorionique de femme enceinte. Les urines des 4 malades ont fourni des courbes superposables à celles de la gonadotrophine chorionique de femme enceinte. Il en conclu que l'hormone secrétée est identique à la gonadotrophine du chorion.

La teneur en hormone augmente avec les progrès de la tumeur. Le développement de métastases amène une augmentation d'excrétion; l'extirpation de la tumeur, une diminution.

La gonadotrophine gamétocinétique apparaît dans l'urine quand la fonction normale de l'ovaire ou du testicule est éteinte. Sa courbe de doses croissantes a un aspect très différent de celle de la gonadotrophine chorionique : de faibles doses provoquent déjà une forte augmentation du poids de l'ovaire chez les animaux infantiles.

Sur 19 cas de séminomes ou de tumeurs mixtes à petits kystes, HAMBURGER a constaté, dans 75 % des cas, la présence de ce facteur stimulant, alors que les urines étaient aussi pauvres en hormones androgènes que celles des castrats. Pour l'auteur, la sécrétion de l'hormone hypophysaire ne doit être considérée que comme un témoin de la diminution de la capacité fonctionnelle du testicule.

Dans un cas de tumeur mixte à petits kystes, avec structure embryonnaire et cellules syncitiales, l'urine renfermait 500 U. par jour de facteur stimulant les follicules et les hormones androgènes étaient réduites au 1/5e du taux normal. La recherche de la gonadotrophine chorionique a donné des courbes rappelant celles de la gonadotrophine de sérum de jument gravide et son taux était d'environ 300 U. I.

HAMBURGER conclu, de ces divers exemples, que l'urine de malades atteints de tumeurs testiculaires ne contient que ces deux types de gonadotrophine.

En collaboration avec GODTFREDEN, HAMBURGER confirma ses premières recherches et insista sur l'importance des relations qui existent entre la production d'hormone hypophysaire et la baisse du taux des androgènes. Celle-ci dépend, soit de la diminution de la quantité du tissu excréteur, soit d'une action toxique du tissu malin.

BUSSE et KLEHMET, en se basant sur des données cliniques, ont également constaté que la sécrétion de prolan A, dans les urines de femmes cancéreuses, dépend surtout de l'état actuel des ovaires. Dans le cas de manque d'hormone gonadotrope dans les urines de cancéreuses, ils ont observé l'apparition de cette hormone après l'ovariectomie.

Ils admettent, comme les auteurs précédents, que le prolan apparaît, dans les urines de cancéreux, au moment où la lésion des gonades atteint un degré suffisant.

De nombreux auteurs se sont également préoccupés de la présence d'hormone hypophysaire dans l'urine de sujets, dont la tumeur maligne ne siègeait pas sur les testicules.

FIESSINGER et MORICARD, étudiant l'urine de malades atteintes de cancer utérin, mettent en évidence la présence d'extraits (alcooliques ou benzéniques) qui, dans des limites de doses

variant de 1 à 14, déterminent un effet de maturation folliculaire chez la souris femelle impubère.

Ils pensent que ce produit d'extraction peut être l'hormone hypophysaire de maturation folliculaire (comme l'admettent ASCHEIM et ZONDECK), ou un corps éliminé par le tissu néoplasique et possédant, sur l'ovaire de souris impubères, une action analogue à celle de l'hormone hypophysaire.

Enfin, on peut admettre que cette hormone de maturation folliculaire est une forme dégradée d'élimination urinaire de l'hormone antéhypophysaire, provoquant à la fois le développement folliculaire et la transformation lutéinique (comme le pensent EVANS, COURRIER et ARON).

CORNIL, ANTONIETTI et ESCARRAS rapportent, pour leur part, que, dans 13 cas de cancer du col utérin sur 25, l'urine donne une réaction d'ASCHEIM-ZONDECK positive pour le prolan A.

DAVIS signale la présence, plus fréquente, d'hormone gonadotrope dans l'urine de porteurs de tumeurs malignes du tractus génital féminin, que dans l'urine de porteurs de tumeurs bénignes du même tractus. Il insiste sur le mauvais équilibre hormonal.

Pour CHTEREMBERG, la réaction d'ASCHEIM-ZONDECK serait toujours positive avec les urines de femmes atteintes de cancer du col utérin.

FEVOLD, FISKE et NATHANSON confirment ces derniers travaux.

En 1935, M. ARON publie, à la Société de Biologie, un article dans lequel il prétend avoir découvert, à partir d'extraits alcooliques ou benzéniques d'urines de sujets atteints de divers cancers, même extra-génitaux, un principe actif sur les ovaires de la lapine.

Il précipite 2.000 centimètres cubes d'urine par l'alcool, et le précipité, dissout dans du sérum, est injecté sous la peau de l'animal. Ce dernier est sacrifié deux jours après et on découvre, sur l'ovaire, une dilatation des follicules qui peut, même dans certains cas, entraîner une hypertrophie considérable et un aspect polykystique de l'organe. Les hémorragies folliculaires sont rares. La lutéinisation des follicules est encore plus rare, de sorte que ce type de modification semble dépendre de

l'influence de ce que ZONDECK appelle le prolan A ou hormone de maturation folliculaire.

Sur 20 cas de cancers, dont 5 seulement étaient génitaux, l'auteur obtient, dans 16 cas, une réaction manifeste sur l'ovaire, sans qu'elle se montre plus accentuée dans les cas de cancers génitaux que dans celui des cancers extra-génitaux (sein, estomac, gros intestin, rectum).

Aux mêmes taux, l'urine des individus normaux et des malades non atteints de cancer (14 observations) laisse l'ovaire absolument intact ou ne provoque qu'une croissance discrète d'un certain nombre de follicules.

L'auteur concluait que l'urine de malades atteints de cancer, à un stade avancé, contient des taux élevés d'une gonadostimuline, active sur l'ovaire de la lapine. Il y voyait un élément important de présomption en vue du diagnostic des tumeurs malignes.

Toutefois, ARON ne continua pas ses travaux dans cette voie, et il fallut attendre 1939 pour qu'un auteur japonais, SAKAI, publie également dans ce sens. Malheureusement, il nous a été impossible, malgré de nombreuses recherches, de nous procurer cet article. Nous savons seulement, d'après une référence américaine, que les travaux de SAKAI superposables à ceux d'ARON, donnaient 80 % environ de résultats positifs sur des urines de sujets atteints de cancer.

KATZ, également en 1939, observe la présence fréquente de prolan A dans l'urine de cancéreux. Pour lui, la substance folliculotrope de l'urine de femme enceinte (dont l'origine est vraisemblablement placentaire) et la substance homologue de l'urine de cancéreux (originaire de l'antéhypophyse) sont probablement de nature différente.

Tous les travaux précédents font ainsi ressortir le rôle indirect important de l'hypophyse dans le processus tumoral. C'est pourquoi, de nombreux auteurs se sont intéressés au rôle de l'hypophysectomie sur des animaux porteurs de tumeurs.

HAYASHI, en 1930, constate que l'ablation de l'hypophyse exerce une influence défavorable sur la croissance du sarcome transplanté du lapin.

BALL, SAMUEL et SIMPSON (1932), puis MAC EUEN et

Thomson (1933) observent que, chez l'animal hypophysectomisé, le carcinome mammaire de Walker transplanté et le sarcome par le 1-2-5 dibenzanthracène, croissent plus lentement, et que le nombre de greffes positives est moindre. Toutefois, il n'y a pas arrêt complet de la croissance de la tumeur.

Franseen et Mac Tiernan apportent des résultats analogues.

Reiss, Duckrey et Hochwald, expérimentant sur 250 rats greffés avec le sarcome de Jensen, signalent :

1° Si l'hypophysectomie est faite sur un porteur de tumeur, celle-ci croît moins rapidement qu'avant l'opération; elle peut même régresser.

2° Si l'opération est pratiquée avant la greffe, la tumeur atteint un diamètre très petit et régresse.

3° Quand l'hormone de croissance est injectée à un animal porteur de tumeur et hypophysectomisé, la tumeur continue de croître et sa croissance est proportionnelle à l'hormone injectée.

4° Enfin l'extirpation du lobe intermédiaire ou du lobe postérieur est sans effet sur la tumeur.

Pour Korteweg et Thomas, l'hypophysectomie peut diminuer la croissance des papillomes et carcinomes provoqués, chez la souris, par le benzopyrène, alors qu'elle est sans effet sur le carcinome mammaire transplanté de la souris.

Laccassagne et Nyka notent, chez la lapine, un ralentissement de la tumeur de Brown-Pearce, après destruction de l'hypophyse par le radon.

Les mêmes auteurs n'obtiennent pas de cancérisation de la peau, par le goudron et le benzopyrène, chez le lapin traité de la même façon.

Toutefois, ils ont observé l'apparition d'un sarcome chez un rat hypophysectomisé, et ayant reçu un comprimé de méthylcholantrène sous la peau.

En collaboration avec Chamorro, Laccassagne observe que l'adénocarcinome mammaire provoqué chez la souris, par l'administration d'une substance œstrogène, décroît de volume après l'hypophysectomie, mais peut reprendre son développement par la suite.

Malgré certaines divergences, un fait toutefois ressort de ces différents travaux : *c'est le temps d'arrêt assez prolongé qu'exerce l'hypophysectomie sur la croissance d'une tumeur.*

C'est en 1944, alors que les auteurs américains BEARD, LIBERT et HALPERIN publient leurs premières expériences sur l'urine de sujets cancéreux, que ROFFO présente les résultats obtenus, en se servant d'une méthode à peu près semblable, et signale la présence d'une hormone gonadotrope dans l'urine de cancéreux.

Il déclare, sur 1.000 cas de cancers, obtenir 95 % de résultats positifs, alors que les urines de sujets non cancéreux donnent des résultats négatifs. Les urines de femmes enceintes donnent également un résultat positif. Il nomme « Stéroïd E » le complexe gonadotrope responsable de ces résultats. Ce complexe a un effet œstrogénique chez les femelles, et androgénique chez les mâles.

Il montre également que l'urine de rats, porteurs de tumeurs, donne un résultat positif.

Quelques mois après, un auteur brésilien, CARRATALA, puis ESCULIER observent les mêmes résultats à partir du sérum de sujets porteurs de cancers.

MILLAN et BARANO (1944), de leur côté, observent que la gonadotrophine contenue dans le sang et l'urine de n'importe quel cancéreux, est augmenté, et que dans ces cas, on constate une réaction de FRIEDMAN positive.

Récemment, d'importants travaux ont été accomplis par plusieurs groupes de chercheurs américains sur le rôle de l'hypophyse et son hormone gonadotrope dans la genèse du cancer.

Ce sont d'abord LI et GARDNER, reprenant les idées de LIPSCHUTZ, qui étudient le comportement d'ovaires greffés dans la rate d'animaux d'expérience.

Procédant par plusieurs étapes, ils arrivent aux conclusions suivantes :

1° Un lot d'animaux (21), bilatéralement castrés, reçoit dans la rate une greffe d'ovaire en anastomose avec le système porte-hépatique; de cette façon, la production hormonale de

cet ovaire est inactivée par le foie, et la production hormonale hypophysaire n'est plus freinée. Au bout de 7 mois environ, des tumeurs apparaissent dans cet ovaire (5 tumeurs de cellules de la granulosa, 2 lésions pré-cancéreuses, une tumeur mixte) ;

2° Un lot d'animaux traités de même façon, mais avec des anastomoses vasculaires évitant le passage hépatique, montre des sécrétions vaginales d'œstrus et ne développe pas de tumeur;

3° Un lot d'animaux, castrés unilatéralement, et porteurs d'une greffe d'ovaire intra-splénique ne développe pas de tumeur; en effet, l'organe génital restant arrive à freiner la sécrétion hypophysaire. De même, sur des animaux castrés bilatéralement et greffés de la même manière, on arrive à prévenir l'apparition de tumeurs par administration hebdomadaire de petites doses de benzoate d'α — œstradiol ou de propionate de testostérone suivant le sexe de l'animal en expérience.

Les auteurs insistent sur le rôle du déséquilibre endocrinien et surtout de la surproduction d'hormone gonadotrope, dans l'apparition des tumeurs.

Ces mêmes auteurs arrivent à produire des tumeurs expérimentales du testicule, des ovaires, et des surrénales chez des animaux mis en déséquilibre hormonal par injections répétées d'hormones sexuelles (on trouve des hyperplasies chromophobes et des adénomes dans leur hypophyse).

De même, en mettant en parabiose deux animaux dont l'un est castré bilatéralement, l'excès d'hormone hypophysaire de l'animal castré, crée chez l'animal normal un déséquilibre qui amène de gros changements dans son hypophyse et ses organes génitaux.

Par la suite, Biskind et Kordan, puis Biskind et Pencharz confirment les premiers travaux de Li et Gardner et les complètent.

En greffant un ovaire dans la rate d'un animal castré bilatéralement et hypophysectomisé, cet ovaire ne présente pas de tumeur. Si l'on injecte à ces animaux de la gonadotrophine dérivée du sérum de jument gravide, il apparaît une stimula-

tion folliculaire et une croissance lutéale, et on peut même voir, à la longue, une tumeur.

De même, sur un animal greffé et castré unilatéralement, l'ovaire intra-splénique s'atrophie; si l'on enlève l'ovaire restant, l'organe intra-splénique se met à croître et on peut voir survenir une tumeur.

Les travaux de SILBERBERG, SILBERBERG et LEIDLER confirment entièrement ceux des précédents auteurs.

Tout récemment, une nouvelle confirmation fut apportée par WENNER, de Bâle, au dernier Congrès International Jubilaire de la Société Française de Gynécologie (juin 1951).

De leur côté, MOON, SIMPSON, LI et EVANS, de même que WACHTEL, étudient l'action d'injections répétées d'hormone hypophysaire de croissance sur des animaux d'expérience, mâles ou femelles adultes.

Ils portent leurs investigations sur les systèmes pulmonaire et lymphatique :

Apparition de lymphosarcomes du poumon chez 5 des 11 rats injectés, alors qu'aucune tumeur n'apparaît chez les animaux de contrôle.

Chez tous les rats injectés, il y a hyperplasie du tissu lymphatique péri-bronchique et l'on observe la transformation lymphosarcomateuse dans la zone de l'hyperplasie lymphoïde péri-bronchique.

Ils étudient aussi le retentissement surrénalien, génital et hypophysaire.

Le cortex surrénal des animaux injectés montre une croissance nodulaire par rapport aux rats de contrôle. Il n'y a pas d'autre effet de stimulation sur le cortex des animaux expérimentés.

Le tissu médullaire est augmenté chez la plupart des rats injectés. La croissance est due à l'hypertrophie et la prolifération cellulaire. Chez 10 des 15 animaux injectés, on constate l'existence de zones de cellules néoplasiques déplaçant et envahissant le cortex. Chez 3 animaux, le tissu médullaire néoplasique s'est accru, à travers le cortex, et est visible, microscopiquement, à la surface de la glande.

Au point de vue organes génitaux : sur 50 femelles normales

injectées, on voit, chez 5 d'entre elles, une hyperplasie atypique des petits follicules et chez 2 une tumeur solide de l'ovaire. Les auteurs considérent l'hyperplasie atypique comme un premier pas vers le développement de tumeur de l'ovaire.

Enfin la fibro-adénomatose du tissu mammaire est plus fréquente et plus étendue chez les animaux traités.

S'inspirant de travaux que nous avons cités dans notre exposé, se basant sur la similitude des réactions dans le cas de grossesse et de tumeur maligne, ainsi que sur la présence dans les urines de cancéreux d'une gonadotrophine proche de celle de la femme enceinte, Howard H. Beard s'est intéressé aux rapports qui pouvaient exister entre la croissance d'un fœtus et celle d'une tumeur. Tous deux peuvent être considérés comme des parasites; toutefois, la croissance du fœtus est contrôlée par une harmonie endocrinienne, alors que de nombreux travaux basent la croissance d'une tumeur sur un déséquilibre hormonal.

L'auteur américain remettait ainsi en honneur une théorie embryologique du cancer émise en 1902 par son homonyme anglais John Beard, d'Edimbourg.

Pour l'auteur anglais, toute vie est divisée en forme sexuelle et asexuelle.

Quelques jours après l'union du spermatozoïde et de l'ovule, la cellule germinative se développe sur le trophoblaste, jusqu'à la différenciation sexuelle qui se fait par l'apparition des gonades. A partir du véritable développement de l'œuf fertilisé, le trophoblaste et la cellule mère sont des entités différentes et suivent un chemin séparé. La forme asexuelle est représentée chez l'homme et les mammifères par le trophoblaste. 15 à 20 % des cellules germinatives peuvent émigrer du nid dans l'utérus et siéger dans un endroit ectopique. Telle est la cause de la néoformation bénigne ou maligne. Si 100 % des cellules se développent dans le tissu de l'embryon, le cancer n'apparaît jamais pour John Beard, en dehors du cancer et de la grossesse, il n'y a pas de trophoblaste).

La malignité exogène est due à un stimulus (nous dirions à

l'heure actuelle : traumatisme, irritation, infection ou inflammation, irradiation excessive, dysharmonie endocrinienne ou enzymatique, hydrocarbures cancérigènes, etc...), stimulus qui incite les cellules ectopiques à se développer (cellules germinatives dans les tumeurs bénignes et trophoblaste dans les tumeurs malignes). Ainsi, pour l'auteur américain Howard H. Beard, les cancers expérimentaux, ainsi que les cancers de la peau et les cancers industriels seraient du type exogène.

D'un autre côté, la malignité endogène est due au développement de cellules germinatives, ectopiques, qui étaient destinées à faire un jumeau, mais qui se sont développées asexuellement. Aucun stimulus n'est ici nécessaire.

Au point de vue embryologique, certaines personnes sont atteintes de cancer, parce qu'elles sont, à la base, membres d'un groupe de jumeaux ou de triplés. C'est pourquoi, ce n'est pas d'une cellule aberrante que le cancer prend son départ, mais de cellules à destinée embryonnaire qui devaient donner naissance à des jumeaux ou triplés, identiques à l'embryon, et qui ont crû dans une gestation particulière.

C'est sur cette base, et après Boyd, que Krebs, Gurchot et J. Krebs étudièrent le comportement d'une greffe de tissu placentaire, dans la chambre antérieure de l'œil d'un lapin. Le trophoblaste humain prolifère normalement et est transplantable en série.

Il produit une gonadotrophine chorionique, comme il est démontré par son action sur les ovaires de son hôte, et ceux d'une lapine injectée, suivant la méthode de Friedman, avec de l'urine d'un animal portant un de ces transplants.

Il produit également une hormone syncitiale, comme démontré sur l'utérus de l'hôte, et démontré également par un certain degré d'inhibition de la spermatogenèse chez un mâle transplanté après 60 jours.

On note également dans l'iris la présence de cellules géantes en tourbillon et de plages de syncitium, ce qui signe bien l'invasion chorionique.

Les auteurs résument alors leur point de vue.

Le cancer paraît être trophoblastique et se développer ainsi :

1° Inflammation persistante associée à un titre élevé sanguin de substances carcinogènes.

2° Localisation et concentration des substances carcinogènes au lieu de l'inflammation.

3° Mitose d'une cellule ectopique.

4° Formation de cellules gamétoïdes.

5° Activation et séparation des cellules gamétoïdes qui sont suivies par la formation du trophoblaste.

6° Subsistance et accroissement de la tumeur par suite du manque d'un inhibiteur médiateur humoral du trophoblaste.

Le degré de malignité dépendrait de la résistance somatique des tissus de l'hôte au tissu malin, et ce degré serait proportionnel à l'excrétion de stéroïdes syncitiaux et de gonadotrophine chorionique produite par le trophoblaste ectopique, ce que John Beard appelait « le trophoblaste irresponsable ».

On nous reprochera, peut-être, d'avoir donné un trop grand développement à ces dernières notions qui semblent sortir des limites du sujet que nous nous étions tracées. Il nous a paru, cependant, intéressant de les rapporter parce qu'elles montrent les relations qui unissent gonadotrophine chorionique, qui joue un rôle important, semble-t-il, dans la genèse du cancer, et gonadotrophine de la grossesse.

Elles nous éclairent aussi sur le mécanisme de la réaction de Beard.

RECHERCHES PERSONNELLES

I. - MÉTHODE D'OBTENTION DE L'EXTRAIT URINAIRE

Nous avons utilisé, pour notre expérimentation au laboratoire de chimie biologique du Centre Anti-Cancéreux, la méthode qui nous a été communiquée par le Dr H. H. Beard.

1° Les urines à examiner sont recueillies dans un bocal gradué renfermant 50 cm^3 d'alcool à 95°. Lorsque la quantité atteint un litre, le récipient est placé dans un frigidaire jusqu'à emploi.

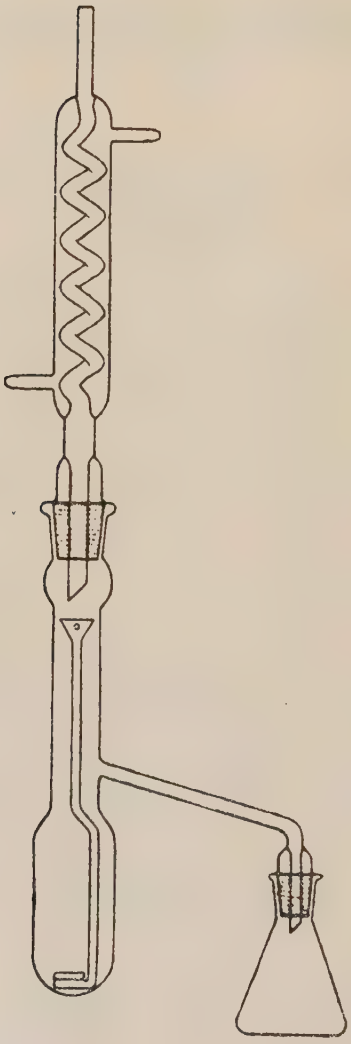
2° L'urine est introduite dans un extracteur œstrogène de Koch (dont une photographie reproduit plus loin un exemplaire). La partie cylindrique inférieure correspond à un litre environ. La tige centrale, portant à son extrémité inférieure une palette percée de trous et destinée à recevoir des gouttes qui s'écoulent venant du réfrigérant, est ensuite introduite dans l'appareil. On ajoute alors de l'éther jusqu'au niveau du bras latéral.

L'extracteur, ainsi rempli, est fixé le long d'une tige métallique verticale, et, à sa partie supérieure, est adapté un réfrigérateur à reflux.

3° Dans un flacon Erlenmeyer de 1.000 cc., on verse le mélange suivant : éther 300 cc. et alcool à 95° 200 cc. Le flacon est mis en connexion avec le bras latéral de l'extracteur.

Une source de chaleur, ne dépassant pas 60° environ, est alors placée sous le flacon (Une deuxième photographie permet de se rendre compte du montage complet de l'appareil).

Le chauffage est poursuivi sans interruption pendant 2 jours. A ce moment, on récupère le mélange alcool-éther, qui a été



L'extracteur œstrogène de Koch

traité, et qui est conservé dans un endroit frais. On recommence, une deuxième fois, la même opération, également pendant 2 jours, avec un mélange alcool-éther dans la même proportion.

4° Les deux extraits éthéro-alcooliques sont alors mélangés et évaporés à une température de 50° au maximum, sous une pression réduite obtenue à l'aide d'une trompe à vide ordinaire. L'évaporation est poussée jusqu'au moment où il ne reste environ que 5 cc. du liquide initial.

Les 5 cc. sont complétés à 30 cc. avec de l'eau distillée neutre stérile puis conservée au frigidaire jusqu'à emploi. Cet extrait perd peu à peu de son activité et est inutilisable après 3 à 4 mois de conservation.

II. - TECHNIQUE D'EXPÉRIMENTATION SUR LES ANIMAUX

L'expérimentation a été faite sur des rats blancs, provenant de l'élevage du C. R. A. C. L'alimentation de ces animaux comprenait du lait, des légumes verts et des farines (aliment complet). Les animaux étaient répartis en cages (un couple par cage) et placés dans des pièces chauffées aussi régulièrement que possible. Malgré ces précautions, nous avons rencontré les plus grandes difficultés pour mener à bien nos recherches.

Pour chaque expérience on utilise 2 ou 3 rats de même sexe et de même poids qui seront injectés avec l'extrait urinaire, et un nombre égal de rats témoins, non injectés, et présentant les mêmes caractéristiques. Ces animaux doivent avoir un poids compris entre 80 et 100 gr. environ.

Une injection intra-péritonéale de 2 cc. de l'extrait urinaire, préparé comme nous l'avons vu plus haut et préalablement porté à la température de la pièce, est faite, avec une aiguille fine, aux 3 animaux choisis.

Le lendemain, ils reçoivent la même injection de 2 cc. d'extrait éthéro-alcoolique urinaire.

Durant l'expérimentation, les animaux sont nourris d'une façon normale.

Montage de l'appareil

Le troisième jour après l'injection initiale, ils sont sacrifiés par respiration de vapeurs chloroformiques.

Ils ont été auparavant pesés, et leur poids noté, de même que celui des animaux témoins.

On prélève ensuite la rate et les organes génitaux (utérus et ovaires chez la femelle, testicules et épidydime chez le mâle), chez tous les animaux et on établit leur poids à la balance de précision.

On calcule alors, chez les animaux injectés et les animaux témoins, les rapports

$$\frac{\text{poids de l'animal}}{\text{poids de la rate}}\left(\frac{P}{R}\right) \text{ et } \frac{\text{poids des organes génitaux}}{\text{poids de l'animal}}\left(\frac{P}{G}\right)$$

et on détermine la valeur du changement des rapports chez les animaux injectés, par rapport à ceux des animaux sains.

Si l'on constate une diminution d'au moins 20 % dans l'un des deux rapports, par augmentation du poids de la rate ou des organes génitaux, on peut suspecter l'existence d'une tumeur maligne chez le sujet dont l'urine a été injectée à l'animal (à condition toutefois qu'il ne s'agisse pas d'une grossesse).

III. - DÉMONSTRATION DE LA MÉTHODE DE CALCUL DES RÉSULTATS

Nous illustrons, par le tableau ci-après, la méthode que nous avons employée pour calculer les variations des quotients P/R et P/G des animaux injectés par rapport à ceux d'animaux témoins non injectés.

URINE NUMÉRO	POIDS DU RAT	POIDS DE LA RATE	POIDS DES GONADES	P/R	P/G	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/G	DIAGNOSTIC CLINIQUE	TEST BIOLOGIQUE
	90.000	790	1.605	116	57			Rats de contrôle	
	110.000	270	1.700	407	64				
	119.000	615	2.310	193	51				
11	90.000	740	1.355	121	66	+ 4 %	+ 15 %	Sujet sain	Négatif.
	110.000	284	1.660	387	66	— 5 %	+ 3 %		
	120.000	565	2.120	212	56	+ 9 %	+ 9 %		
	95.000	230	290	413	327			Rats de contrôle	
	96.000	199	240	482	400				
	96.000	199	240	482	400				
60 (23.727)	92.000	295	675	311	136	— 24 %	— 58 %	Néo région cervicale postérieure	Positif.
	96.000	810	935	118	102	— 72 %	— 74 %		
	96.000	460	670	208	143	— 56 %	— 64 %		

(Tous les poids sont exprimés en milligrammes.)

TABLEAU GÉNÉRAL DES RÉSULTATS CHEZ LES SUJETS CANCÉREUX

NUMÉRO	NUMÉRO D'OBSERVATION DU C.R.A.C.	NOMS	LOCALISATION	BIOPSIE	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/G	RÉSULTATS
1	21.985	B... (Adèle).	Néo du col utérin.		— 39 % — 52 % — 56 %	— 18 % + 25 % — 12 %	Positif.
2	21.887	B... (Manuel).	Néo verge.	Épithélioma spino-cellulaire à globes cornés.	— 62 % + 7 % — 69 %	+ 25 % — 5 % — 20 %	Positif.
3	21.998	D... (Jeanne).	Néo sein gauche.	Épithélioma atypique.	— 30 % — 42 % — 34 %	— 27 % + 10 % — 18 %	Positif.
4	22.096	S... (Maria).	Néo col utérin.	Épithélioma intermédiaire.	— 63 % — 53 % — 68 %	— 37 % — 17 % + 40 %	Positif.
5	22.041	C... (Léon).	Néo langue.	Épithélioma spino-cellulaire à globes cornés.	— 18 % — 36 % — 29 %	— 35 % — 23 % — 27 %	Positif.
6	22.074	B... (Edmond).	Néo œsophage.	Épithélioma glanduliforme.	+ 20 % + 46 % + 69 %	— 8 % — 3 % — 43 %	Négatif.
7		C... (André).	Néo estomac.		+ 92 % + 10 %	+ 17 % + 68 %	Négatif.
8	22.267	D... (Lévy).	Néo corps thyroïde.	Épithélioma adénoïde.	+ 13 % — 78 % + 37 %	+ 11 % — 13 % — 3 %	Négatif.
9	22.201	B... (Jeanne).	Néo vulve.	Épithélioma spino-cellulaire à globes cornés.	— 25 % — 25 % + 17 %	— 20 % — 37 % — 1 %	Positif.

NUMÉRO	NUMÉRO D'OBSERVATION DU C.R.A.C.	NOMS	LOCALISATION	BIOPSIE	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/G	RÉSULTATS
10	22.283	D... (Marie).	Néo du sein.		— 72 % + 37 % + 81 %	— 14 % — 2 % + 7 %	Négatif.
11	22.149	I'... (Mazarino).	Néo du colon.		— 38 % — 51 % — 52 %	— 45 % 0 % — 56 %	Positif.
12	22.185	M... (Jean).	Néo œsophage.		— 53 % — 34 % — 40 %	+ 10 % + 17 % — 38 %	Positif.
13		M... (Aldo).	Néo tête du pancréas.		— 74 % — 75 % — 28 %	— 23 % + 9 % + 1 %	Positif.
14	22.455	G... (Marie).	Néo col utérin.		— 57 % + 17 % — 23 %	— 32 % — 14 % — 40 %	Positif.
15	22.514	D... (René).	Néo du plancher de la bouche.		+ 71 % + 14 % — 38 %	— 5 % — 21 % — 31 %	Négatif.
16	22.567	L... (Claire).	Néo col utérin.	Épithélioma intermédiaire lobulé.	— 29 % — 39 % — 42 %	— 5 % + 11 % — 10 %	Positif.
17	22.616	R... (Emile).	Néo du corps thyroïde.	Épithélioma vésiculaire.	— 11 % — 81 % — 4 %	0 % — 17 % — 29 %	Positif.
18		D...	Sarcome du fémur.		— 80 % — 85 % — 45 %	— 39 % — 40 % — 28 %	Positif.
19	22.904	P... (Mar.-Louise).	Néo sein droit.		— 67 % — 77 %	— 31 % — 25 %	

NUMÉRO	NUMÉRO D'OBSERVATION DU C.R.A.C.	NOMS	LOCALISATION	BIOPSIE	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/G	RÉSULTATS
20	22.907	D... (Alphonse).	Néo du poumon.		— 60 % — 49 % — 52 %	— 52 % — 36 % — 47 %	Positif.
21	22.958	L... (Charles).	Néo du cou.		— 54 % — 56 %	— 71 % — 52 %	Positif.
22	22.948	B... (Marie).	Néo estomac.		— 38 % — 25 %	— 42 % + 26 %	Positif.
23	22.942	L... (Mar.-Louise).	Néo jambe droite.	Sarcome fibroblastique.	— 65 % — 28 % — 25 %	— 40 % — 34 % + 21 %	Positif.
24	22.928	B... (Héloïse).	Néo col utérin.	Épithélioma spinocellulaire à globes cornés.	— 74 % — 46 %	— 46 % + 11 %	Positif.
25	22.935	B... (Dolorès).	Néo sein droit.		— 33 % — 31 %	— 41 % — 57 %	Positif.
26	22.845	L... (Charles).	Néo du rectum.	Épithélioma cylindrique glanduliforme.	— 36 % — 69 % — 79 %	+ 7 % — 31 % + 25 %	Positif.
27	22.883	L... (Joseph).	Néo plancher de la bouche.	Épithélioma spinocellulaire.	— 43 % — 40 % — 51 %	— 14 % + 1 % — 31 %	Positif.
28	21.654	P... (Germain).	Néo sinus maxillaire.		— 82 % — 79 % — 71 %	+ 23 % — 57 % — 18 %	Positif.
29	22.900	R... (Blaise).	Néo parotide.	Épithélioma spinocellulaire.	— 30 % — 18 %	— 25 % — 48 %	Positif.
30	23.113	B... (Marc).	Néo du rein.	Épithélioma rénal à cellules claires.	+ 38 % — 77 % + 64 %	+ 28 % + 18 % + 4 %	Négatif.

NUMÉRO	NUMÉRO D'OBSERVATION DU C.R.A.C.	NOMS	LOCALISATION	BIOPSIE	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/G	RÉSULTATS
31	23.195	A... (Jean).	Néo amygdale.	Lymphosarcome.	— 54 % — 14 % — 43 %	— 39 % — 47 % — 28 %	Positif.
32	23.180	C... (Joseph).	Néo rectum.	Épithélioma cylindrique glanduliforme.	— 30 % — 43 %	— 19 % — 27 %	Positif.
33	23.194	M... (Joseph).	Néo amygdale.	Épithélioma malpighien à tendance spino-cellulaire.	— 19 % + 88 % + 42 %	+ 16 % + 22 % + 12 %	Négatif.
34	23.191	A... (François).	Néo lèvre inférieure.	Épithélioma spino-cellulaire à globes cornés.	— 25 % — 29 % — 67 %	+ 1 % — 15 % — 58 %	Positif.
35	23.209	L... (Hélène).	Néo du sein.		— 36 % + 15 %	— 51 % — 32 %	Positif.
36	23.224	B... (Victor).	Néo œsophage.		+ 67 % + 48 % + 1 %	+ 54 % + 54 % + 25 %	Négatif.
37	23.230	R... (Jean).	Néo œsophage.		+ 79 % + 14 % + 32 %	+ 30 % + 15 % + 27 %	Négatif.
38	23.233	B... (Henri).	Néo estomac.	Épithélioma glanduliforme.	— 16 % — 32 % — 34 %	— 28 % — 33 % — 15 %	Positif.
39	23.299	M... (Manuel).	Néo testicule.	Épithélioma wolfien.	— 65 % — 36 % — 54 %	— 17 % — 27 % — 15 %	Positif.
40	23.291	W... (Alfred).	Néo du poumon.		— 43 % — 37 % — 25 %	— 2 % — 26 % + 21 %	Positif.

NUMÉRO	NUMÉRO D'OBSERVATION DU C.R.A.C.	NOMS	LOCALISATION	BIOPSIE	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/G	RÉSULTATS
41	23.004	Q... (Sylvain).	Néo du dos.	Réticulosarcome.	— 55 % — 61 % — 72 %	+ 3 % — 16 % — 28 %	Positif.
42	23.478	R... (Louis).	Néo estomac.		+ 10 % + 20 %	— 62 % + 29 %	Négatif.
43	23.489	M... (Élise).	Néo du sein.	Épithélioma atypique.	— 70 % + 33 % + 23 %	— 25 % — 25 % — 26 %	Positif.
44	23.476	V... (Pierre).	Sarcome du fémur.		+ 28 % + 67 % — 54 %	— 30 % — 25 % — 42 %	Positif.
45	23.508	B... (Catherine).	Tumeur ovarienne.		+ 52 % — 74 % — 59 %	— 6 % — 35 % — 41 %	Positif.
46	23.496	B... (Céleste).	Néo du col utérin.	Épithélioma atypique.	— 67 % — 7 %	— 38 % — 23 %	Positif.
47	23.548	C... (Antoinette).	Néo du poumon.		— 53 % — 58 % — 10 %	+ 19 % — 58 % — 34 %	Positif.
48	23.505	F... (Jean).	Néo estomac.	Ulcus calleux dégénéré. Hyperplasie néoplasique ganglionaire.	— 52 % — 28 %	— 6 % — 46 %	Positif.
49	23.544	C... (Albert).	Néo épiglotte.	Épithélioma malpighien.	— 49 % — 81 % + 61 %	— 9 % — 20 % — 28 %	Positif.

NUMÉRO	NUMÉRO D'OBSERVATION DU C.R.A.C.	NOMS	LOCALISATION	BIOPSIE	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/G	RÉSULTATS
50	23.648	R... (Andrée).	Maladie de Hodgkin.		— 73 % — 20 % — 24 %	+ 4 % — 10 % — 25 %	Positif.
51	23.628	D... (Alexandre).	Néo du pylore.		— 30 % — 18 % — 27 %	— 12 % — 23 % — 43 %	Positif.
52	23.662	S... (Jeanne).	Néo du col utérin.		+ 6 % — 22 % — 21 %	— 17 % — 27 % — 21 %	Positif.
53	23.672	D... (Paul).	Néo du poumon.		— 65 % + 37 % — 38 %	— 20 % — 41 % — 19 %	Positif.
54	23.686	E... (Jean).	Néo main gauche.		+ 4 % — 68 % — 22 %	— 48 % — 32 % — 63 %	Positif.
55	23.669	C... (Marie).	Néo vagin.	Épithélioma basocellulaire.	+ 60 % + 69 % + 40 %	— 16 % + 35 % + 9 %	Négatif.
56	23.646	A... (Léonie).	Néo ombilic.	Métastase dermique d'un épithélioma glanduliforme.	— 38 % + 20 % — 31 %	— 28 % + 12 % — 69 %	Positif.
57	23.685	R... (Victor).	Néo œsophage.		+ 36 % — 8 % — 69 %	— 8 % — 59 % — 21 %	Positif.
58	23.718	P... (Blanche).	Maladie de Hodgkin.		— 72 % — 73 %	— 25 % — 41 %	Positif.
59		C... (Auguste).	Néo de la gencive.		— 29 % + 9 % + 1 %	— 45 % — 20 % — 60 %	Positif.

NUMÉRO	NUMÉRO D'OBSERVATION DU C.R.A.C.	NOMS	LOCALISATION	BIOPSIE	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/G	RÉSULTATS
60	23.727	R... (Mar.-Germ.)	Néo région cervicale postérieure.	Épithélioma basocellulaire.	— 24 % — 72 % — 56 %	— 58 % — 74 % — 64 %	Positif.
61		J... (Marcel).	Néo intestin.		— 64 % — 26 %	— 27 % — 34 %	Positif.
62	24.066	B... (Raymond).	Néo de larynx.	Épithélioma spinocellulaire.	+ 22 % + 27 %	— 19 % — 11 %	Négatif.
63	24.090	C... (Jean).	Néo œsophage.	Épithélioma spinocellulaire.	+ 21 % + 27 %	+ 36 % — 13 %	Négatif.
64	24.046	L... (Jean-Marie).	Néo du sinus piriforme.		— 54 % + 70 %	— 11 % — 10 %	Négatif.
65	24.000	S... (Henri).	Néo œsophage.	Épithélioma spinocellulaire.	+ 43 % + 8 %	+ 24 % + 16 %	Négatif.
66	24.087	C... (Moïse).	Néo baselangue.	Épithélioma malpighien spino-cellulaire.	— 74 % — 36 %	— 23 % 0	Positif.
67	23.050	P... (Paul).	Néo du larynx.	Épithélioma spinocellulaire.	— 67 % — 67 %	— 1 % — 32 %	Positif.
68	24.157	K... (Mohamed).	Néo angle interne œil gauche.		— 8 % — 60 %	— 18 % + 80 %	Douteux.
69	24.013	C... (Louis).	Néo œsophage.		— 34 % — 42 %	— 6 % — 25 %	Positif.
70	24.137	B... (Lydie).	Néo du col utérin.	Épithélioma intermédiaire.	— 20 % — 47 %	— 18 % — 23 %	Positif.
71	24.144	C... (Albanine).	Néo col utérin.	Épithélioma malpighien intermédiaire.	— 24 % — 36 %	— 24 % 1 %	Positif.

NUMÉRO	NUMÉRO D'OBSERVATION DU C.R.A.C.	NOMS	LOCALISATION	BIOPSIE	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/G	RÉSULTATS
72	24.119	T... (Joseph).	Néo lèvre inférieure.		— 11 % — 80 %	— 20 % — 27 %	Positif.
73	24.163	T... (André).	Néo région parotidienne gauche.		— 26 % — 26 %	— 25 % 0	Positif.
74	24.155	S... (Manuel).	Néo lèvre supérieure.	Épithélioma malpighien spino-cellulaire.	— 15 % — 28 %	— 10 % — 18 %	Douteux.
75	24.180	B... (Pierre).	Néo verge.	Épithélioma malpighien à tendance spino-cellulaire.	— 44 % — 62 %	— 40 % — 39 %	Positif.
76	24.191	G... (Édouard).	Néo luette.	Épithélioma intermédiaire.	— 16 % — 33 %	— 29 % — 33 %	Positif.
77	24.168	G... (Anaïs).	Néo col utérin.	Épithélioma spino-cellulaire.	+ 9 % — 68 %	— 46 % — 36 %	Positif.
78	24.199	H... (Georges).	Néo estomac.		— 24 % — 11 %	— 56 % — 30 %	Positif.
79	24.198	L... (Charles).	Néo base langue.		— 14 % — 33 %	— 25 % — 23 %	Positif.
80	24.228	C... (Françoise).	Néo col utérin.	Épithélioma intermédiaire.	— 37 % — 63 %	— 76 % + 6 %	Positif.
81	24.226	M... (Marie).	Néo du col utérin.		— 74 % — 75 %	+ 14 % — 32 %	Positif.
82	24.277	F... (Thérèse).	Néo du sein.		— 14 % — 14 %	+ 7 % — 30 %	Douteux.
83	24.273	G... (Antoinette).	Néo du sein.		— 74 % — 22 %	— 48 % — 8 %	Positif.

NUMÉRO	NUMÉRO D'OBSERVATION DU C.R.A.C.	NOMS	LOCALISATION	BIOPSIE	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/G	RÉSULTATS
84	24.265	B... (Jeanne).	Néo du sein.	Épithélioma adénoïde.	— 68 % — 80 %	— 38 % 0	Positif.
85	24.375	L... (Marie).	Néo vulve.		— 69 % — 73 %	— 24 % + 11 %	Positif.
86	24.361	L... (Jules).	Néo œsophage.		— 84 % — 72 %	— 26 % — 15 %	Positif.
87	24.205	P... (René).	Néo du rectum.		— 72 % — 80 %	— 51 % + 18 %	Positif.
88	24.217	B... (Ferdinand).	Néo de la face.	Épithélïoma spinocellulaire.	— 73 % — 83 %	— 9 % — 33 %	Positif.
89	24.245	T... (Maria).	Néo du col utérin.	Épithélioma malpighien intermédiaire.	— 69 % — 70 %	— 11 % — 28 %	Positif.
90	24.164	V... (Adolphine).	Néo paupière inférieure droite.		— 80 % — 75 %	+ 37 % — 66 %	Positif.
91	24.235	P... (Marguerite).	Néo du col utérin.		— 55 % — 33 %	— 18 % — 29 %	Positif.
92	24.497	R... (Eugénie).	Néo du col utérin.	Épithélioma cylindrique végétant.	— 25 % — 66 %	— 29 % — 15 %	Positif.
93	20.654	M... (Antoinette).	Néo de la langue.	Épithélioma spinocellulaire.	— 40 % — 58 %	— 30 % — 10 %	Positif.
94	23.071	L... (Jean-Marie).	Néo amygdale.		— 84 % — 78 %	— 37 % — 16 %	Positif.
95	23.099	O... (Madeleine).	Néo de la vulve.		— 82 % — 64 %	— 44 % — 7 %	Positif.

NUMÉRO	NUMÉRO D'OBSERVATION DU C.R.A.C.	NOMS	LOCALISATION	BIOPSIE	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/G	RÉSULTATS
96		R... (Martin).	Néo estomac.		— 89 % — 67 %	+ 1 % — 19 %	Positif.
97	24.339	H... (Pédro).	Néo du larynx.	Lymphosarcome.	— 75 % — 74 %	— 8 % — 24 %	Positif.
98	24.500	M... (Lucie).	Néo du col utérin.	Lymphosarcome de l'utérus.	— 75 % — 88 %	— 26 % + 1 %	Positif.
99	24.660	S... (Joséphine).	Néo du sein.	Adénocarcinome.	— 92 % — 44 %	— 52 % — 13 %	Positif.
100	24.662	G... (Amabilé).	Néo du sein.		— 34 % — 54 %	0 — 27 %	Positif.

IV. — RÉSULTATS

A. *Les résultats chez les cancéreux en général.*

Les résultats obtenus avec les 100 urines émises par nos malades peuvent être classés de la façon suivante :

82 donnent un résultat positif.

15 donnent un résultat négatif.

3 donnent un résultat douteux.

Nous pouvons conclure que l'extrait éthéro-alcoolique de l'urine de cancéreux permet d'obtenir un test de BEARD positif dans 82 % des cas. Dans 15 % des cas ce test est négatif, les cas douteux se rencontrant dans 3 % des cas.

LES RÉSULTATS CHEZ LES CANCÉREUX EN FONCTION DE LA LOCALISATION DE LA TUMEUR

	Cancers cutanés	Cancer du sein	Cancer de l'appareil génito-urin.	Cancer du tube digestif	Cancer de l'appareil respiratoire	Cancer du système osseux	Cancer des glandes endocrines	Maladie de Hodgkin
Nombre de cas.....	13	11	25	32	11	5	2	2
Positifs.....	11	9	23	23	8	5	1	2
Négatifs.....	0	1	2	9	3	0	1	0
Douteux.....	2	1	0	0	0	0	0	0

B. *Les résultats chez les cancéreux en fonction de la localisation de la tumeur.*

1° Cancers cutanés.

Dans les cancers cutanés, 11 cas, soit 84,6 % des résultats sont positifs; 2 cas soit 15,4 % sont douteux. Il n'y a pas de résultat négatif.

2° Cancers du sein.

9 cas de cancers du sein, soit 82 % des résultats sont positifs; 1 cas, soit 9 % est douteux et 1 cas, soit 9 % est négatif.

3° Cancers de l'appareil génito-urinaire.

Pour les cancers de l'appareil génito-urinaire, nous trouvons 23 cas positifs, soit 92 % de cas et 2 cas négatifs soit 8 %.

4° Cancers du tube digestif.

23 cas de cancers du tube digestif, soit 71,8 % de cas sont positifs; 9 cas, soit 28,2 % des cas donnent un résultat négatif.

5° Cancers de l'appareil respiratoire.

Dans les cancers de l'appareil respiratoire, 8 cas, soit 72,7 % donnent un résultat positif; 3 cas, soit 27,3 % sont négatifs.

6° Cancers du système osseux.

Les 5 cas étudiés, soit 100 % des résultats, donnent un résultat positif.

7° Cancers des glandes endocrines.

1 cas de cancer des glandes endocrines donne un résultat positif et 1 cas un résultat négatif.

8° Maladie de Hodgkin.

Les 2 cas étudiés ont donné des résultats positifs.

LES RÉSULTATS CHEZ LES CANCÉREUX EN FONCTION DE LA NATURE HISTOLOGIQUE

	Épithélioma spino-cellul.	Épithélioma baso-cellul.	Épithélioma atypique	Épithélioma glandulif.	Épithélioma adénoïde	Épithélioma intermédiaire	Épithélioma divers	Sarcomes
Nombre de cas.....	18	3	3	5	2	7	4	4
Positifs.....	13	1	3	4	1	7	3 Vésiculaire Wolfien Malpighien	4
Négatifs....	4	1	0	1	1	0	1 Rénal à cellules claires	0
Douteux....	1	1	0	0	0	0	0	0

C. *Les résultats chez les cancéreux en fonction de la nature histologique de la tumeur.*

1° Epithélioma spino-cellulaire.

13 cas, soit 72,7 % des malades porteurs de tumeur à type histologique épithélioma spino-cellulaire donnent un résultat positif; 4 cas, soit 22,2 % des cas sont négatifs et 1 cas, soit 5,1 % douteux.

2° Epithélioma baso-cellulaire.

Pour ces épithélioma, sur 3 cas nous trouvons 1 cas positif, 1 cas négatif et 1 cas douteux.

3° Epithélioma atypique.

Les 3 cas, soit 100 % des tumeurs de cette nature sont positifs.

4° Epithélioma glanduliforme.

Sur les 5 cas, 4, soit 80 % donnent un résultat positif; 1 cas, soit 20 % est négatif.

5° Epithélioma adénoïde.

Pour 2 cas, nous trouvons 1 résultat positif et 1 résultat négatif.

6° Epithélioma intermédiaire.

Les 7 cas, soit 100 % des tumeurs de ce type, donnent un résultat positif.

7° Epithélioma divers.

Les recherches ne portant que sur des cas particuliers nous ne pouvons en tirer de résultat.

8° Sarcomes.

Les 4 cas, soit 100 % de ces tumeurs donnent un résultat positif.

TABLEAU DES RÉSULTATS CHEZ LES SUJETS SAINS ET LES MALADES NON CANCÉREUX

NUMÉRO	NOMS	ÉTAT GÉNÉRAL	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/G	RÉSULTATS
1	B... (Jean).	Sujet sain.	+ 13 % + 32 % + 60 %	— 15 % + 8 % + 14 %	Négatif.
2	M... (D.-F.).	Hémorragie ménopause (Biopsie négative).	— 57 % — 53 %	+ 27 % — 1 %	Positif.
3	H... (Annie).	Sujet sain.	— 84 % + 49 % + 63 %	— 15 % + 8 % + 8 %	Négatif.
4	L... (Raymonde).	Sujet sain.	— 72 % — 69 % — 71 %	— 68 % — 12 % — 71 %	Positif.
5	P... (Marcel).	Sujet sain.	— 61 % + 49 % — 51 %	— 62 % — 45 % — 34 %	Positif.
5	B... (Jeanne) (23.163).	Cirrhose hypertrophique.	+ 20 % + 17 % + 42 %	+ 8 % + 23 % + 13 %	Négatif.
7	M... (D.-D.).	Sujet sain.	+ 9 % + 1 % + 9 %	— 5 % + 5 % + 22 %	Négatif.
8	B... (Laure).	Sujet sain.	— 55 % — 44 % — 45 %	— 40 % — 48 % — 41 %	Positif.
9	S... (Camille).	Femme enceinte.	— 2 % — 42 % — 51 %	0 — 48 % — 55 %	Positif.

NUMÉRO	NOMS	ÉTAT GÉNÉRAL	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/G	RÉSULTATS
10	B... (Jules).	Sujet sain.	+ 4 % — 5 % — 2 %	+ 13 % + 9 % + 15 %	Négatif.
11	B... (Madeleine).	Sujet sain.	+ 4 % — 5 % + 9 %	+ 15 % + 3 % + 9 %	Négatif.
12	M... (Marie) (20.714).	Fibrome utérin.	— 66 % — 68 % + 4 %	+ 5 % — 19 % — 42 %	Positif.
13	R... (Rachel).	Sujet sain.	— 82 % — 59 %	— 32 % — 6 %	Positif.
14	P... (Marie-Louise).	Hypertension artérielle.	+ 34 % — 76 % — 39 %	+ 27 % + 29 % — 11 %	Douteux.
15	S... (Germaine).	Sujet sain.	— 2 % + 7 % + 8 %	+ 7 % + 11 % — 9 %	Négatif.
16	A... (Jeanne).	Sujet sain.	— 58 % — 54 % — 82 %	— 23 % + 11 % — 58 %	Positif.
17	B... (Paul).	Sujet sain.	— 41 % — 33 %	— 19 % + 1 %	Positif.
18	L... (Henri).	Sujet sain.	— 54 % — 30 % — 36 %	— 25 % — 17 % + 1 %	Positif.
19	R... (Arlette).	Sujet sain.	— 67 % — 55 % — 59 %	— 40 % — 13 % — 10 %	Positif.
20	M... (Augustin).	Sujet sain.	— 59 % + 14 %	— 34 % — 37 %	Positif.

NUMÉRO	NOMS	ÉTAT GÉNÉRAL	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/C	RÉSULTATS
21	L... (Louise).	Sujet sain.	— 73 % — 25 %	— 45 % — 35 %	Positif.
22	G... (Jeanne).	Sujet sain.	+ 18 % — 4 %	+ 1 % — 2 %	Négatif.
23	R... (Henriette).	Névralgie faciale.	+ 3 % — 6 %	+ 9 % + 3 %	Négatif.
24	D... (Thérèse).	Sujet sain.	+ 12 % — 6 %	+ 5 % — 7 %	Négatif.
25	R... (Andrée).	Sujet sain.	+ 5 % — 9 %	0 — 3 %	Négatif.
26	D... (Pierre).	Sujet sain.	+ 11 % + 5 %	+ 6 % — 4 %	Négatif.
27	C... (Monique).	Tuberculose génitale.	+ 6 % — 4 %	+ 5 % + 5 %	Négatif.
28	C... (Marcel).	Sujet sain.	— 25 % — 42 %	— 26 % — 10 %	Positif.
29	M... (René).	Sujet sain.	+ 22 % — 5 %	— 1 % + 17 %	Négatif.
30	B... (Madeleine).	Sujet sain.	+ 10 % — 6 %	+ 10 % + 5 %	Négatif.
31	B... (Marinette).	Sujet sain.	+ 21 % — 3 %	+ 22 % + 7 %	Négatif.
32	C... (Solange).	Sujet sain.	— 79 % — 20 %	+ 10 % — 13 %	Douteux.
33	C... (Agnès).	Sujet sain.	0 — 32 %	— 28 % — 32 %	Positif.
34	C... (Henri).	Sujet sain.	— 4 % + 23 %	+ 20 % + 17 %	Négatif.
35	R... (Jacques).	Sujet sain.	+ 28 % — 23 %	— 35 % + 6 %	Douteux.

NUMÉRO	NOMS	ÉTAT GÉNÉRAL	VARIATIONS P/R	VARIATIONS P/G	RÉSULTATS
36	D... (Pierre).	Néphrite.	+ 15 % — 5 %	+ 12 % — 2 %	Négatif.
37	A... (Louis).	Sujet sain.	+ 16 % + 2 %	— 3 % — 5 %	Négatif.
38	C... (Pierre).	Sujet sain.	+ 3 % + 18 %	— 7 % — 6 %	Négatif.
39	C... (Marie).	Rhumatisme chronique.	— 5 % + 20 %	— 8 % — 3 %	Négatif.
40	C... (Marthe).	Sujet sain.	+ 9 % + 15 %	+ 12 % — 8 %	Négatif.
41	D... (Josette).	Sujet sain.	+ 3 % + 18 %	+ 2 % — 6 %	Négatif.
42	G... (Maria).	Sujet sain.	— 3 % + 9 %	— 4 % + 10 %	Négatif.
43	L... (Marguerite).	Sujet sain.	— 6 % — 5 %	— 3 % — 7 %	Négatif.
44	D... (Marguerite).	Sujet sain.	+ 15 % + 4 %	+ 17 % 0	Négatif.
45	D... (Théodorine).	Sujet sain.	— 54 % — 60 %	— 5 % — 46 %	Positif.
46	B... (Jeanne).	Sujet sain.	+ 7 % + 11 %	— 5 % — 3 %	Négatif.
47	B... (Laurentine).	Sujet sain.	— 48 % — 53 %	— 11 % — 38 %	Positif.
48	R... (Denise).	Tuberculose osseuse.	+ 10 % + 1 %	— 10 % + 4 %	Négatif.
49	V... (Jeanne).	Hypertension artérielle.	+ 6 % + 4 %	— 4 % — 2 %	Négatif.
50	A... (Anna).	Sujet sain.	— 3 % + 8 %	— 1 % 0	Négatif.

D. *Les résultats chez les sujets sains et les malades non cancéreux.*

L'injection de l'extrait éthéro-alcoolique de ces 50 urines émises par les sujets non cancéreux nous fournit des résultats pouvant être classés de la façon suivante :

30 donnent un résultat négatif.

17 donnent un résultat positif.

3 donnent un résultat douteux.

Nous pouvons conclure que l'urine des sujets non cancéreux permet d'obtenir un test de BEARD négatif dans 60 % des cas. Dans 34 % des cas ce test est positif; il est douteux dans 3 % des cas.

DISCUSSIONS DES RÉSULTATS

Pouvons-nous, à la lueur des résultats que nous avons obtenus, et qui sont rapportés plus haut, considérer la réaction de BEARD comme un test nous permettant d'affirmer l'existence d'une tumeur maligne ?

Les pourcentages que nous avons obtenus ne correspondent pas à ceux qu'a publié, à plusieurs reprises, BEARD, et pour la dernière fois en mai-août 1949 dans *Experimental Medicine and Surgery*, vol. VII, n^{os} 2-3.

A cette date, l'auteur américain donne les chiffres suivants :

Sur 424 sujets atteints de cancer, 399, soit 94 %, donnent un résultat positif.

Sur 202 malades divers, 74, soit 34 %, donnent un résultat positif (plusieurs, par la suite, se révélèrent être cancéreux).

Dans une deuxième série d'expériences :

280 sujets normaux ou suposés tels lui donnèrent 27 résultats positifs, soit 11 %.

67 sujets normaux lui donnèrent 62 résultats négatifs, soit 95 %.

Les résultats étaient fort bons (94 % des résultats positifs chez les cancéreux) ; cependant, la présence dans un premier cas, de 34 % de résultats positifs chez les non cancéreux et, dans un second cas, celle de 11 %, lui enlevaient une partie considérable de sa valeur. Sa dernière série d'expériences, par contre, semblait plus concluante.

Nos chiffres sont nettement moins bons que ceux de l'auteur américain :

Sur 100 cancéreux, nous avons obtenu :

82 % de résultats positifs.
15 % de résultats négatifs.
3 % de résultats douteux.

Sur 50 sujets sains ou atteints d'affections non cancéreuses nous avons obtenu :

60 % de résultats négatifs.
34 % de résultats positifs.
6 % de résultats douteux.

Si, chez les cancéreux le chiffre de 82 % de résultats positifs nous permet de donner une certaine valeur à la réaction de Beard, la constatation de 34 % de résultats positifs chez les non cancéreux constitue l'élément le plus important qui nous paraît devoir lui faire perdre une place de premier plan.

Le test obtenu à partir de l'extrait éthéro-alcoolique des urines, nous semble pouvoir prendre place dans un ensemble de réactions et d'investigations diverses, destinées à affirmer un diagnostic de tumeur maligne, mais il nous paraît incapable de suffire à lui seul pour l'affirmer.

Nous avons cherché également à mettre en évidence une action possible de la localisation de la tumeur ou de sa nature histologique sur le comportement du test. Il nous a été impossible de retrouver une action nette et se reproduisant constamment dans les divers cas.

Nous avons cependant constaté que la réaction a toujours été positive pour les cancers du système osseux et dans la maladie de Hodgkin; malheureusement le nombre de cas que nous rapportons est minime. Les pourcentages de positivité les plus élevés se retrouvent dans les cancers de l'appareil génito-urinaire (92 %), les cancers cutanés (84,6 %), et les cancers du sein (82 %).

Au point de vue histologique : dans les 4 cas de sarcomes observés, le test a été positif; dans les 7 cas d'épithélioma intermédiaire il en a été de même ainsi que dans les 3 cas d'épithélioma atypique, alors que, dans les épithéliomas spino-cellulaires, le pourcentage des résultats positifs atteignait 72 % seulement des cas (18).

CONCLUSIONS

1° Beard a proposé un test biologique de la malignité des tumeurs, basé sur la présence, dans l'urine de cancéreux, d'une substance X (stérol ou stérol-protéine), qui exciterait la production, par la glande pituitaire du rat, d'une autre substance Y, peut être une hormone gonadotrope.

2° L'injection au rat, non hypophysectomisé, de cette substance, extraite à l'aide de l'extracteur œstrogène de Koch, et suivant une technique spéciale, amène chez l'animal une modification du poids de la rate et des organes génitaux, dans le sens de l'augmentation, entraînant une diminution des rapports $\frac{\text{poids du corps}}{\text{poids de la rate}}$ et $\frac{\text{poids du corps}}{\text{poids des organes génitaux}}$ par rapport à ceux d'animaux témoins.

3° Les résultats que nous avons obtenus, s'ils ont été positifs, dans 82 % des cas, chez les sujets cancéreux, se sont montrés, dans 34 % des cas, positifs chez les sujets sains ou atteints d'affections non néoplasiques.

4° La localisation de la tumeur, sa nature histologique ne semblent pas avoir une action particulière sur le résultat du test.

Toutefois, ce test a toujours été positif, avec les urines de malades atteints de sarcomes ou de maladie de Hodgkin, c'est-à-dire, dans les cas de cancers qui frappent le plus profondément et le plus rapidement l'état général.

Peut-être la constatation des mêmes résultats positifs sur un nombre plus élevé de cas permettra-t-elle, par des recherches plus spécialisées, de mettre au point un test valable pour certaines catégories de cancer.

5° L'ensemble de nos constatations ne nous permet pas d'utiliser, à lui seul, ce test pour un diagnostic de tumeur maligne. Dans les cas douteux il apportera une notion de probabilité non négligeable.

BIBLIOGRAPHIE

Nous n'avons point la prétention de donner ici une bibliographie complète de la question car les travaux sont en nombre trop considérable. Nous indiquerons seulement les articles ou les ouvrages que nous avons consultés.

Parmi les publications étrangères, nous citons simplement celles que nous avons pu traduire et celles dont nous avons pu trouver une analyse dans les périodiques français.

ARON (M.). — Présence dans l'urine de cancéreux de taux élevé de gonado-stimuline et mise en évidence de ce principe, *C. R. Soc. Biol.*, 118, p. 88, 1935; *Doc. méd.*, 5, 1935; *Presse médicale*, n° 43, p. 1.044, 1935.

BALL (H.), SAMUELS (L.), SIMPSON. — The relation of the hypophysis to the growth of malignant tumors, *Am. Journ. of Cancer*, vol. 16, n° 2, p. 351, 1932 et vol. 18, n° 2, p. 380, 1933.

BALL (H.), SAMUELS (L). — Même titre que précédemment : *Am. Journ. of Cancer*, vol. 26, n° 3, p. 547, 1936 et vol. 32, n° 1, p. 50, 1938.

BEARD (John). — Embryological aspects and etiology of carcinoma, *Lancet, London*, I, p. 1.758, 1902.

BEARD (H. H.), LIBERT (S.) et HALPERIN (B.). — Corrolation of a biological test with clinical diagnosis of human malignancy a preliminary report, *Quarterly, The Chicago Medical School*, vol. 9, n° 1, june-sept. 1947.

— Effect of intraperitoneal injection of malignant urine extracts in normal and hypophysectomized animals *Science*, 105, 475, 1947.

Beard (H. H.). — Corrolation of the result of the Beard test with clinical diagnosis of human malignancy and their relation to the trophoblastic thesis of malignancy, *Exper. med. and Surg.*, vol. 7, n^{os} 2-3, may-aug 1949.

Biskind (G.), Pedcharz (R.) et Biskind (M.). — The pathogenesis of intrasplenic ovarian tumors in rats, *Acta*, vol. 6, n° 1, p. 97, 1948.

Biskind (G.), Kordan (S.) et Biskind (M.). — Ovary transplanted to spleen in rats, *Cancer Research*, vol. 10, n° 5, p. 309, 1950.

Bruda. — Ueber beziehungen der milz zum tumorwachstum, *Münch Med. Woch.*, n^{os} 40, 76, p. 1.671, 1929.

Busse et Klehmet. — Hypophysenvorderlappenhormonausscheidung bei genital carzinom der frau, *Zbl. f. Gyn.*, n° 1, p. 7, 1935.

Chamorro et Dobrovolskaia-Zavadskaia. — L'action de l'hypophysectomie sur l'adéno-carcinome mammaire spontanée de la souris, *C. R. Soc. Biol.*, vol. 13-14, p. 614, juillet 1945.

Cornil, Antonietti et Escarras. — Sur l'épreuve de Zondeck, (test de Friedman-Brouha) et l'interferométrie conjuguées dans les épithéliomas malpighiens du col utérin, *C. R. Soc. Biol.*, t. 115, p. 908, 1934.

Cutler (M.) et Owen (S.). — Clinical value of prolan A determinations in teratoma testis, *Am. Journ. of Cancer*, p. 318, june 1935.

Chteremberg. — Biologuitcheskaia diagnostika raka matki, *Tesiny dokladov na per vome svedze oncogolov oukaïny-Kiev*, p. 129, 1938.

Davis. — The biology of carcinoma in the cervix uteri, *Am. Journ. of Cancer*, p. 446, nov. 1938.

Delarue (J.). — Le problème biologique du cancer, *Masson édit*, 1947.

DOBRINER, LIBERMAN et RHOADS. — The excretion in the urine of metabolite of adrenal cortical hormone in health and diseage, including neoplastic growth, *Cancer Research*, vol. 7, n° 11, p. 711, 1947.

DOBRINER, RHOADS, LIBERMAN, HILL et FIESER. — Abnormal alpha ketosteroïr excretion in patients with neoplastic disease, *Science*, 22, p. 494, 1944.

DOBRINER. — The excretion of steroïd in health and in disease, *Acta*, vol. 6, n° 2, p. 315, 1948.

DOBRINER, LIBERMAN, ABELS et coll. — Steroïd excretion in gastric cancer, *Cancer Research*, vol. 9, n° 10, p. 595, 1949.

DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA et ZEPHIROFF. — Sur le rôle de la rate dans le cancer spontané de la souris, *C. R. Soc. Biol.*, p. 1.051, 1936.

DUCUING (J.). — Précis de cancérologie, *Masson, édit.*

FERGUSON. — Quantitative behavior of prolan A in teratoma testis, *Am. Journ. of Cancer*, vol. 18, n° 2, p. 269, 1933.

MIESSINGER et MORICARD. — Effet pur et massif de maturation folliculaire chez la souris impubère après injection d'extraits d'urines de femmes atteintes de cancer de l'utérus, *C. R. Soc. Biol.*, t. 115, p. 1.604, 1934.

FRANCIS. — Status of hormonal bioassay in malignant disease of the testicle a review of the literature, *Brit. J. Surg.*, 33, 173, 1934.

GARDNER. — Hormonal imbalances and tumors of endocrine glands, *Cancer Research*, vol. 7, n° 11, p. 709, 1947.

— Hormonal imbalances in tumorigenesis, *Cancer Research*, vol. 8, p. 397, 1948.

— Hormones and experimental carcinogenesis, *Acta*, vol. 6, n° 1, p. 135, 1948.

GRAY, MAC DONALD et THOMSON. — Chorio-epitheliomatous elements occuring in teratoma of the testis, *Am. Journ. of Surg.*, p. 653, may 1950.

GURCHOT (C.), KREBS (T.) et KREBS (E.). — Growth of human trophoblast in eye of rabbit, *Surg. Gyn. and Obstet.*, 84, 301, 1947.

HAMBURGER. — On the nature of gonadotrophin in cases of malignant tumours of the testis, *Acta Path. and Microb. Scand.*, 18, p. 457, 1941.

HAMBURGER et GOTFREDEN. — Studies on the excretion of androgenic substances and genadotrophin in cases of malignant tumours of testis, especially, seminoma, *Acta Path. and Microb. Scand.*, 18, p. 485, 1941.

JUNOD (J. M.). — Contribution à l'étude des relations entre l'hypophyse et le cancer, *Thèse, Lausanne*, 1946.

KATZ. — Ueber die ausscheidung von prolan A vord und nach krebsoperationen, *Brun's Beitrage*, n° 3, 168, p. 448, 1938.

KOBLIHA (F.). — Die biochemie des roussarkoms der huhner, *Zeit, f. Krebsforsch*, 32, 344, 1930.

KORTEWEG et THOMAS. — Tumor induction and tumor growth in hypophysectomised mice, *Am. Journ. of Cancer*, p. 36, sept. 1939.

LACCASSAGNE et NYKA. — Indifférence du cancer greffé à la destruction de l'hypophyse chez le lapin, *C. R. Soc. Biol.*, t. 122, p. 747, 1936.

LACCASSAGNE et CHAMORRO. — Conséquences de l'hypophysectomie chez des souris sujettes au carcinome mammaire traitées par hormone œstrogène, *C. R. Soc. Biol.*, t. 131, p. 1.077, 1939.

LI et GARDNER. — Tumors in intrasplenic ovarian transplants in castrated mice, *Cancer Research*, vol. 7, p. 38, 1947.

— Experimental studies in the pathogenesis and histogenesis of ovarian tumors in mice, *Cancer Research*, vol. 7, p. 549, 1947.

— Further studies on the pathogenesis ovarian tumors in mice, *Cancer Research*, vol. 9, p. 35, 1949.

Loeper et Lemaire. — L'innoculation du sang et des urines de deux malades atteints de maladie de Hodgkin, *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 46, n° 26, p. 1.444, 1930.

Moon (H.), Simpson (M.), Li (C.), Evans (H.). — Neoplasms in rats treated with pituitary growth hormone :

1° Pulmonary and lymphatic tissues, *Cancer Research*, vol. 10, n° 5, p. 297, 1950;

2° Adrenal glands, *Cancer Research*, vol. 10, n° 6, p. 364, 1950;

3° Reproductive organs, *Cancer Research*, vol. 10, n° 9, n. 549, 1950;

4° Pituitary gland, *Cancer Research*, vol. 11, n° 2, p. 113, 1951.

Mosinger (M.). — Le problème du cancer et son évolution récente, *Masson, édit.*, 1946.

Niehans (P.). — Le cancer, maladie hormonale. Sa prophylaxie. Son traitement endocrinien, *Klausfelder, édit.*, Vevey, 1945.

Owen (S.). — Biologic diagnosis of teratoma testis, *Amer. Journ. of Cancer*, p. 478, june 1935.

Reeke. — Ueber des einfluss der milz auf das tumorswachstum beï weissen mausen, *Münch. med. woch.*, n° 40, 77, p. 1.706, 1930.

Reiss, Duckrey et Hochwald. — Experimentelle tumorstudien, *Klin. woch.*, 12, p. 1.049, 1933.

Rivoire. — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie, *Masson, édit.*

Roffo. — Une réaction biologique de la rate provoquée par le sang de rats porteurs de tumeurs, *Bull. Ass. Franç pour l'étude du Cancer*, p. 696, 1929.

— El bazo en los animales con tumor, *Bol. Inst. Med. Exper.*, n° 25, 7, p. 1.221, 1930.

Roffo et Thomas. — La chimie du cancer, *Vigot, édit.*

ROFFO et YANOVSKI. — Sistema reticulo-endotelial del bazo de los ratos con tumores malignos, *Bol. Inst. Med. Exper.*, n° 47, 15, p. 107, 1938.

ROFFO. — Hormona tumoral gonadotrophica en los cancersos, *Bol. Inst. Med. Exper.*, n° 65, 419, 1944.

SAUERBRUCH et KNAKE. — Relations entre la rate et le lobe antérieur de l'hypophyse, *Le Sang*, p. 305, 1939.

SCHABAD. — Production expérimentale de tumeurs malignes par un extrait benzénique de foie d'un cancéreux. A propos de la question des substances cancérigènes endogènes, *C. R. Soc. Biol.*, t. 124, p. 213, 1937.

— Nouvelles données relatives à l'obtention expérimentale de tumeurs par un extrait benzénique du foie d'un cancéreux, *C. R. Soc. Biol.*, t. 126, p. 1.180, 1937.

SILBERBERG (M.), SILBERBERG (R.) et LEIDLER (H.). — Effect of anterior hypophyseal transplants on intrasplenic ovarian grafts, *Cancer Research*, vol. 11, n° 8, p. 624, 1951.

SUGIURA et BENEDICT. — The influence of hormones on the growth of carcinoma sarcoma and melanoma in animals, *Amer. Journ. of Cancer*, vol. 28, n° 3, p. 583, 1933.

TRUHAUT. — Facteurs chimiques de cancérisation de nature endogène, *Biologie médicale*, n°s 3-4, p. 89, 1949.

WENNER. — Extraits du Congrès International Jubilaire de la Société Française de Gynécologie, *Presse Médicale*, n° 64, 59, 1951.

ZONDECK. — Die hormone des ovariums und des hypophysenvordenlappens, *J. Springer, édit*, Berlin.

Vu, le Président de thèse :

J. DUCUING.

Vu, le Doyen :

LEFEBVRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.

Toulouse, le 28 novembre 1951.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :

DOTTIN.

TABLE DES MATIÈRES

I. ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION..... 11

1° Les substances stéroliques et le cancer..... 11

2° Le comportement de la rate dans le cancer..... 15

3° Les relations entre l'hypophyse et le cancer..... 18

II. RECHERCHES PERSONNELLES..... 33

1° Méthode d'obtention de l'extrait urinaire..... 33

2° Technique d'expérimentation sur les animaux..... 35

3° Démonstration de la méthode de calcul des résultats. 37

4° Résultats..... 49

A. Chez les cancéreux en général..... 49

B. En fonction de la localisation de la tumeur..... 51

C. En fonction de la nature histologique de la tumeur 53

D. Chez les sujets sains et malades non cancéreux.. 58

III. DISCUSSION DES RÉSULTATS..... 59

IV. CONCLUSIONS..... 61

V. BIBLIOGRAPHIE..... 63